

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Luxera 160 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Luxera innehåller 160 mg/g metylaminolevulinat (som hydroklorid) motsvarande 16 % metylaminolevulinat (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Luxera innehåller cetostearylalkohol (40 mg/g), metylparahydroxibensoat (E218; 2 mg/g), propylparahydroxibensoat E216; 1 mg/g) och jordnötsolja (30 mg/g).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Krämen är gräddfärgad till svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av tunnare (icke-hyperkeratotiska) och opigmenterade aktiniska keratoser (AK) i ansiktet och på hjässan.

Luxera är indicerat för vuxna över 18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

AK med hjälp av dagsljus

Fotodynamisk terapi med dagsljus ska genomföras vid ett tillfälle för behandling av milda till måttliga AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud). Behandlade lesioner ska utvärderas efter tre månader och vid ofullständig respons kan en andra behandling ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Luxera för barn upp till 18 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

- a)  *Överväganden före behandlingen:* Luxera kan användas om temperaturförhållandena är lämpliga för att vistas utomhus under 2 timmar. Luxera ska inte användas vid regnigt väder eller risk för regn.

- b) *Förbehandling av lesionerna:* En solskyddskräm ska användas, se avsnitt 4.4. När solskyddskrämen har torkat, avlägsnas fjäll och skorpor och huden ruggas upp innan ett tunt lager av Luxera appliceras på lesionerna eller området för ”field cancerization” (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud). Ocklusion behövs ej.
- c) *Belysning:* Patienterna ska vistas utomhus direkt efter appliceringen av Luxera, eller senast inom 30 minuter, för att undvika överdriven ackumulering av protoporfyrin IX, vilket skulle leda till större smärta vid ljusexponering. För att minimera smärta och säkerställa maximal effekt bör patienten stanna utomhus under 2 sammanhängande timmar i fullt dagsljus och under den tiden undvika att gå inomhus. På soliga dagar kan patienten då och då söka skydd i skuggan om det är obehagligt att vistas i direkt solljus. Efter 2 timmars ljusexponering ska Luxera tvättas bort.

Flera lesioner kan behandlas samtidigt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive jordnötsolja, jordnötter och soja.
Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

En solskyddskräm ska appliceras på alla områden som utsätts för dagsljus, inklusive behandlingsområdena, innan lesionen prepareras. Solkyddsmedlet som används ska ge tillräckligt skydd (SPF30 eller högre) och får inte innehålla fysiska filter (t.ex. titandioxid, zinkoxid, järnoxid) eftersom dessa hämmar absorptionen av synligt ljus och därmed kan påverka effekten. Endast solskydd med kemiska filter ska användas vid dagsljusbehandling.

Luxera rekommenderas inte under graviditet (se avsnitt 4.6).

Tjocka (hyperkeratotiska) aktiniska keratoser ska inte behandlas med Luxera. Erfarenhet saknas från behandling med Luxera av lesioner som är pigmenterade, kraftigt infiltrerande eller lokaliserade på könsorganen.

Det finns begränsad erfarenhet från exponering efter godkännandet vid behandling av aktiniska keratoser hos transplanterade patienter på immunsuppressiv behandling. Noggrann övervakning av dessa patienter, med upprepad behandling vid behov rekommenderas för denna population.

Metylaminolevulinat kan orsaka sensibilisering vid hudkontakt, vilket kan leda till angioödem, eksem vid appliceringsstället eller allergisk kontaktdermatit. Hjälpämnet cetostearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), metyl- och propylparahydroxibensoat (E218, E216) kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Eventuell UV-terapi ska avbrytas före behandlingsstart. Som en generell försiktighetsåtgärd ska behandlade och omgivande hudtytor inte utsättas för solljus under cirka 2 dagar efter behandlingen. Direkt ögonkontakt med Luxera ska undvikas. Luxera ska inte appliceras på ögonlocken och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av metylaminolevulinat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Luxera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om metylaminolevulinat/metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Luxera efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för fotodynamisk terapi med dagsljus (DL-PDT) med metylaminolevulinat (MAL) jämfördes med konventionell fotodynamisk terapi aktiverad med rött ljus (c-PDT) i två randomiserade, prövarblindade, jämförande, intraindividella kliniska studier utförda i Australien och Europa på totalt 231 patienter. Patienterna behandlades för aktiniska keratoser på den ena sidan av ansiktet eller hjässan med MAL DL-PDT och på motsatta sidan med MAL c-PDT. Inga nya lokala biverkningar rapporterades i dessa två fas III-studier jämfört med de redan kända biverkningarna av MAL c-PDT. Behandlingen med Luxera (DL-PDT) var nästan smärtfri jämfört med MAL c-PDT (se avsnitt 5.1).

I de två fas III-studierna rapporterades lokala relaterade biverkningar mindre frekvent på den sida som behandlades med Luxera (DL-PDT) jämfört med den sida som behandlades med MAL c-PDT (45,0 % respektive 60,1 % av försökspersonerna).

Luxera är endast indicerat för behandling av aktiniska keratoser (AK). MAL cPDT används i behandlingen av AK, basalcellskarcinom (BCC) och Bowens sjukdom, och incidensen av biverkningar vid dessa 3 indikationer anges nedan.

Tabell över biverkningar av MAL c-PDT: incidensen av biverkningar i en klinisk prövningspopulation på 932 patienter med AK-lesioner, BCC eller Bowens sjukdom som fick behandlingsregimen med rött ljus samt biverkningar rapporterade från säkerhetsövervakningen efter marknadsintroduktion visas i tabell 1 nedan.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se tabell 1).

Tabell 1: Tabell över biverkningar av MAL c-PDT (aktiverad med rött ljus)

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Ögonsvullnad, värk i ögonen
	Ingen känd frekvens	Ögonlocksödem
Blodkärl	Mindre vanliga	Sårblödning
	Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudsmärta, brännande känsla, sårskorpor, erytem
	Vanliga	Hudinfektion, sår, ödem, svullnad, blåsor, hudblödning, klåda, fjällning, värmekänsla

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Urtikaria, utslag, hudirritation, fotosensitiva reaktioner, hypopigmentering, hyperpigmentering, värmeutslag, känsla av obehag
	Ingen känd frekvens	Angioödem, ansiktsödem (svullet ansikte), eksem vid applikationsstället, allergisk kontaktdermatit, pustulösa hudutslag (pustler vid applikationsstället)
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner på applikationsstället, värmekänsla
	Mindre vanliga	Trötthet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Svårighetsgraden av lokala fototoxiska reaktioner, såsom erytem, smärta och brännande känsla, kan öka vid förlängd appliceringstid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid tumörsjukdomar, ATC-kod: L01X D03

Verkningsmekanism

Efter topikal applicering av metylaminolevulinat produceras porfyriner intracellulärt i de behandlade lesionerna. De intracellulära porfyrinerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande föreningar. Vid aktivering av dagsljus och i närvaro av syre bildas singlettsyres som skadar cellerna, särskilt cellernas mitokondrier. PpIX produceras kontinuerligt och aktiveras i målcellerna vilket skapar en konstant mikrofototoxisk effekt under den 2 timmar långa dagsljusexponeringen. Under vintermånaderna är dagsljuset i vissa delar av Europa inte alltid tillräckligt för dagsljusbehandling med Luxera. Behandling med Luxera kan utföras året runt i södra Europa, från februari till oktober i Mellaneuropa, och från mars till oktober i norra Europa.

Klinisk effekt

Effekten av fotodynamisk terapi med dagsljus (DL-PDT) med metylaminolevulinat (MAL) jämfördes med konventionell fotodynamisk terapi aktiverad med rött ljus (c-PDT) i två randomiserade, prövarblindade, jämförande, intraindividella kliniska studier utförda i Australien och Europa på totalt 231 patienter. Patienterna behandlades på ena sidan av ansiktet eller hjässan med MAL DL-PDT och på motsatta sidan med MAL cPDT.

Resultaten av båda fas III-studierna visade att MAL DL-PDT är likvärdig (non-inferior) med MAL c-PDT för behandling av AK-lesioner (vad avser den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet behandlade lesioner per sida 12 veckor efter en behandling) och är signifikant mindre smärtsam.

I den australiensiska studien var den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet milda behandlade lesioner 89,2 % mot 92,8 % för DL-PDT respektive c-PDT (95 % CI för genomsnittlig behandlingsskillnad: [-6,8; -0,3], per protokoll-population). I den europeiska studien var den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet totala (lindriga och måttliga) behandlade lesioner 70,1 % mot 73,6 % för DL-PDT respektive c-PDT (95 % CI för genomsnittlig behandlingsskillnad: [-9,5; 2,4], per protokoll-population).

MAL DL-PDT var nästan smärtfri jämfört med MAL c-PDT, med en smärtvärdering (på en 11-gradig skala från 0 till 10) på 0,8 jämfört med 5,7 ($p<0,001$) i australiensiska studien, och 0,7 jämfört med 4,4 ($p<0,001$) i den europeiska studien.

I båda studierna visades effekt oavsett om vädret var soligt eller molnigt.

I den australiensiska studien bibehölls lesionernas responsfrekvens i hög grad med båda behandlingarna hos patienter som bedömdes vecka 24 (96 % för DL-PDT och 96,6 % för c-PDT).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dermal absorption av radioaktivt märkt metylaminolevulinat applicerad på human hud har studerats *in vitro*. Efter 24 timmar var den genomsnittliga kumulativa absorptionen genom human hud 0,26 % av den administrerade dosen. En huddepå innehållande 4,9 % av dosen hade bildats. Inga motsvarande studier på human hud med skador liknande aktinisk keratos i kombination med skrapad yta eller utan stratum corneum har genomförts.

Hos människa har en högre grad av ackumulering av porfyrier i lesioner jämfört med normal hud visats med MAL-kräm. Vid användning av Luxera sker fotoblekning kontinuerligt under de 2 timmarna med dagsljusexponering (se avsnitt 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dos-toxicitet och gentoxicitet. Djurstudier, i vilka metylaminolevulinat administrerades i.v. vid höga doser under dräktighet, har visat på reproduktionstoxicitet. Fynden inkluderade effekter på benbildning i kanin och en något förlängd dräktighetsperiod i råttor. Som en följd av detta ska metylaminolevulinat undvikas under graviditet hos människa. Karcinogenicitetsstudier med metylaminolevulinat har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Självemulgerande glycerylmonostearat
Cetostearylalkohol
Polyoxyl 40-stearat
Metylparahydroxibensoat (E 218)
Propylparahydroxibensoat (E 216)
Dinatriumedetat
Glycerol
Vitt vaselin
Kolesterol
Isopropylmyristat
Jordnötsolja
Raffinerad mandelolja
Oleylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 15 månader.
Förbrukas inom 3 månader efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8° C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med skyddande lack invändigt och latexförsegling. Skruvkork av HDPE.
Luxera kräm tillhandahålls i en tub innehållande 2 g kräm.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53383

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-07-14
Datum för det förnyade godkännandet: 2021-05-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-26