

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metvix 160 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metvix innehåller 160 mg/g metylaminolevulinat (som hydroklorid) motsvarande 16,0% metylaminolevulinat (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Metvix innehåller cetostearylalkohol (40 mg/g), metylparahydroxibensoat (E 218; 2 mg/g), propylparahydroxibensoat E 216; 1 mg/g) och jordnötsolja (30 mg/g).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm.

Krämen är gräddfärgad till svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Endast för behandling av yttlig och/eller nodulär basalcells cancer där annan tillgänglig terapi ej anses lämplig på grund av risk för behandlingsrelaterad morbiditet eller sämre kosmetiskt resultat, t ex lesioner mitt i ansiktet eller på öronen, lesioner på kraftigt solskadad hud, stora lesioner eller recidiverande lesioner.

Behandling av skivepitel cancer *in situ* (Bowens sjukdom) när kirurgisk excision anses mindre lämplig. Metvix är indicerat för vuxna över 18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inkluderande äldre)

AK, BCC och Bowens sjukdom med hjälp av rött ljus

Behandling av aktiniska keratoser (AK) bör ges vid ett tillfälle. Behandlade lesioner bör utvärderas efter tre månader och om det har skett ett ofullständigt respons kan en andra behandling ges.

Behandling av basalcells cancer (BCC) och Bowens sjukdom bör ges vid två tillfällen med en veckas intervall. Innan Metvix appliceras, ska ytan på lesionen skrapas för att avlägsna fjäll och krutor och göra ytan skrovlig. Nodulär basalcells cancer är ofta täckt av ett intakt epidermalt keratinlager som ska avlägsnas. Därigenom blottat tumörmaterial avlägsnas försiktigt utan att skära utanför tumörens ytterkant.

AK med hjälp av dagsljus

Dagsljusbehandling kan användas för behandling av milda till måttliga AK-lesioner. En behandling ska ges. Behandlade lesioner ska utvärderas efter tre månader och om det skett en ofullständig respons, kan en andra behandling ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud), BCC och Bowens sjukdom med hjälp av en lampa med rött ljus:

- a) *Förbehandling av lesionerna:* Fjäll och skorpor ska avlägsnas och huden ruggas upp innan ett tunt lager av Metvix appliceras på lesionerna. Använd en spatel och applicera ett lager Metvix (ca 1 mm tjockt) på området med lesioner (upp till ca 20 cm² för "field cancerization") och på ca 5-10 mm av omgivande hud. Täck det behandlade området med ett ocklusivt förband i 3 timmar. Avlägsna förbandet och tvätta därefter området med koksaltlösning.
- b) *Belysning:* Omedelbart efter rengöring av lesionerna ska hela behandlingsområdet belysas med en röd ljuskälla, antingen med ett smalt spektrum omkring 630 nm och en ljusdos på ca 37 J/cm² eller ett bredare och kontinuerligt spektrum mellan 570 och 670 nm med en ljusdos på ca 75 J/cm². Ljusintensiteten på lesionens yta får inte vara högre än 200 mW/cm². Endast lampor med CE-märkning, utrustade med adekvata filter och/eller reflekterande speglar för att minimera exponering för värme, blått ljus och UV-strålning, ska användas. Det är viktigt att kontrollera att korrekt ljusdos ges. Ljusdosen bestäms av faktorer som ljusfältets storlek, avstånd mellan lampa och hud, och belysningstid. Dessa faktorer varierar mellan olika typer av lampor, och hantering ska ske i enlighet med användarinstruktionerna för den aktuella lampan. Given ljusdos ska övervakas om detektor för detta finns. Patient och personal ska följa de säkerhetsinstruktioner som medföljer ljuskällan. Under belysning ska patient och operatör bära skyddsglasögon motsvarande lampans ljusspektrum. Frisk, obehandlad hud som omger lesionen behöver inte skyddas under belysningen. Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlingsresultaten ska kontrolleras efter 3 månader, och vid denna kontroll kan behandlingen upprepas på de lesioner som inte svarat fullständigt på första behandlingen. Vid basalcancersjukdom och Bowens sjukdom bör behandlingssvaret verifieras genom histologisk undersökning av biopsimaterial. Noggrann långsiktig övervakning av basalcancersjukdom och Bowens sjukdom, inkluderande histologi vid behov, rekommenderas.

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud) med hjälp av naturligt dagsljus:

- a) *Överväganden före behandlingen:* Metvix-behandling med naturligt dagsljus kan användas om temperaturförhållandena är lämpliga för att vistas utomhus under 2 timmar. Om vädret är regnigt, eller sannolikt kommer att bli så, bör Metvix-behandling med naturligt dagsljus inte användas (se avsnitt 5.1).
- 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 Metvix appliceras på lesionerna eller området för "field cancerization". Ingen ocklusion är nödvändigt.
- c) *Belysning med dagsljus vid behandling av AK:* Patienterna ska vistas utomhus direkt efter applikation av Metvix eller senast inom 30 minuter, för att undvika överdriven ackumulering av protoporfyrin IX, vilket kan leda till större smärta vid ljusexponering. För att minimera

smärta och säkerställa maximal effekt bör patienten stanna utomhus under 2 sammanhängande timmar i fullt naturligt dagsljus och under den tiden undvika att gå inomhus. På soliga dagar kan patienten söka skydd i skuggan om det är obehagligt att vistas i direkt solljus. Efter 2 timmars ljusexponering ska Metvix tvättas bort.

Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlade lesioner ska utvärderas efter tre månader och om det skett en ofullständig respons, kan en andra behandling ges.

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud) med hjälp av artificiellt dagsljus

- a) *Förbehandling av lesionerna:* Fjäll och skorpor ska avlägsnas och hudytan ruggas upp innan ett tunt lager av Metvix appliceras på behandlingsområdet. Ocklusion är inte nödvändig. Solskyddskräm behöver inte användas, eftersom patienterna inte exponeras för ultraviolett ljus.
- b) *Belysning med artificiellt dagsljus vid behandling av AK:* Lesionen ska direkt efter appliceringen av Metvix, eller senast inom 30 minuter efter appliceringen, exponeras för det artificiella dagsljuset för att undvika överdriven ackumulering av protoporfyrin IX, vilket kan leda till större smärta vid ljusexponering. För att minimera smärta och säkerställa maximal effekt bör patienten exponeras för artificiellt dagsljus under 2 sammanhängande timmar, i en bekväm position. Efter 2 timmars ljusexponering ska Metvix tvättas bort. Endast apparatur med CE-märkning ska användas. Apparaturen ska ha ett kontinuerligt ljusspektrum i intervallet 400 till 750 nm och generera en belysningsstyrka på mer än 12 000 lux på lesionens yta. Det är viktigt att kontrollera att korrekt ljusdos ges. Ljusdosen bestäms av faktorer som belysningsstyrkan (eller motsvarande), ljusfältets storlek, avståndet mellan lampa och hudyta, och belysningstid. Dessa faktorer varierar mellan olika typer av lampor, och lampan ska användas i enlighet med bruksanvisningen. Patient och personal ska följa de säkerhetsanvisningar som medföljer ljuskällan. Frisk, obehandlad hud som omger lesionen behöver inte skyddas under belysningen. Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlingsresultaten ska kontrolleras efter 3 månader, och vid denna kontroll kan behandlingen upprepas på de lesioner som inte svarat fullständigt på första behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

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

Morfea basaliom.

Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Andvändningen av Metvix kräver specifik kunskap inom fotodynamisk terapi eftersom det kan vara nödvändigt att använda en lampa med rött ljus eller en lampa med artificiellt dagsljus. Därför ska Metvix endast administreras i närvaro av läkare, sjuksköterska eller någon som har utbildats i användning av fotodynamisk terapi.

När Metvix används med naturligt dagsljus ska en solskyddskräm appliceras på alla områden som utsätts för dagsljus, inklusive behandlingsområdet, före preparering av lesionen. Solskyddsmedel som används ska erbjuda tillräckligt skydd (SPF30 eller högre) och får inte innehålla fysikaliska 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.

Metvix rekommenderas inte under graviditet (se avsnitt 4.6).

Tjocka (hyperkeratotiska) aktiniska keratoser ska inte behandlas med Metvix. Erfarenhet saknas från behandling med Metvix av lesioner, som är pigmenterade, kraftigt infiltrerande eller finns på könsorganen. Erfarenhet saknas från behandling av Bowens sjukdom-lesioner, som är större än 40 mm. Som vid kryoterapi och 5-FU-behandling av Bowens sjukdom är graden av behandlingsrespons lägre för stora lesioner (> 20 mm i diameter) än den för små lesioner.

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

Det finns ingen erfarenhet av att behandla Bowens sjukdom hos patienter som tidigare exponerats för arsenik.

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

Eventuell UV-terapi ska avbrytas innan behandlingen startar. Som en generell försiktighetsåtgärd ska solljus undvikas på behandlade och omgivande hudytor under cirka 2 dagar efter behandlingen.

Direkt ögonkontakt med Metvix ska undvikas. Metvix ska inte appliceras på ögonlocken och slemhinnor.

Smärta under belysning med rött ljus kan orsaka högt blodtryck. Det rekommenderas därför att blodtrycket mäts på alla patienter innan behandling med rött ljus. Om kraftig smärta uppkommer under behandling med rött ljus ska blodtrycket kontrolleras. Vid svår hypertoni ska belysningen med rött ljus avbrytas och lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas.

Konventionell fotodynamisk terapi (PDT) med en lampa med rött ljus kan i mycket sällsynta fall vara den utlösande faktorn för transitorisk global amnesi. Den exakta mekanismen är inte känd, men stress och smärta kopplad till belysning med lampan kan öka risken att utveckla transitorisk amnesi. Om tecken på förvirring eller desorientering observeras, ska PDT omedelbart avbrytas.

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 användning av metylaminolevulinat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat – reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Metvix rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om metylaminolevulinat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

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 Metvix 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

Metvix med rött ljus vid AK, BCC och Bowens sjukdom

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen: Cirka 60% av patienterna upplevde reaktioner lokaliserade till behandlingsområdet orsakade av toxisk effekt av fotodynamisk behandling (fototoxicitet) eller till preparering av lesionen.

De vanligaste symptomen är smärtsamma och brännande hudreaktioner. Typiskt är att det börjar i samband med ljusbehandlingen eller strax därefter, består i några timmar men försvinner under behandlingsdagen. Svårighetsgraden är vanligen lätt till måttlig men kräver sällan att ljusbehandlingen avbryts. De vanligaste tecknen på fototoxicitet är erytem och sårskorpor. Huvudsakligen är svårighetsgraden för dessa lätt till måttlig och symtomen kvarstår under 1-2 veckor, i vissa fall längre. Frekvensen och intensiteten av lokala fototoxiska reaktioner kan reduceras med upprepad behandling av Metvix.

b) Tabell över biverkningar: förekomsten av biverkningar i kliniska prövningar omfattande 932 patienter som erhöll standardbehandling med rött ljus, samt biverkningar från säkerhetsövervakningen efter marknadsföring, redovisas i tabellen nedan.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$), 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

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Parestesi, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Transitorisk global amnesi (inklusive förvirringstillstånd och desorientering)
Ögon	Mindre vanlig	Ögonsvullnad, värk i ögonen
	Ingen känd frekvens	Ögonlocksödem
Blodkär	Mindre vanlig	Sårblödning
	Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	Hudsmärta, brännande känsla, sårskorpor, erytem
	Vanlig	Hudinfektion, sår, ödem, svullnad, blåsor, hudblödning, klåda, fjällning, värmekänsla
	Mindre vanlig	Urticaria, utslag, hudirritation, fotosensitiva reaktioner, hypopigmentering, hyperpigmentering, värmeutslag, känsla av obehag
	Inte känd	Angioödem, ansiktsödem (svullet ansikte), eksem vid applikationsstället, allergisk kontaktdermatit, pustulösa hudutslag (pustler vid applikationsstället)

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Reaktioner på applikationsstället, värmekänsla
	Mindre vanlig	Trötthet

Metvix med dagsljus vid AK

Inga nya lokala biverkningar rapporterades i de två fas III-studierna med Metvix dagsljus jämfört med de redan kända biverkningarna med Metvix rött ljus. Metvix DL-PDT var nästan smärtfri jämfört med Metvix c-PDT (se avsnitt 5.1).

I de två fas III-studierna, inkluderande totalt 231 patienter, rapporterades lokala relaterade biverkningar mindre frekvent för Metvix DL-PDT- än för c-PDT-behandlade sidor (45,0% respektive 60,1% av försökspersonerna).

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 direkt till

Läkemedelsverket,

Box 26

751 03 Uppsala.

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Svårighetsgraden av de lokala fototoxiska reaktionerna såsom erytem, smärta och brännande känsla kan öka vid prolongerad appliceringstid och/eller mycket hög röd ljusintensitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid tumörsjukdomar, ATC-kod: L01XD03

Verkningsmekanism

- Metvix med rött ljus vid AK, BCC och Bowens sjukdom

Efter lokal applicering av metylaminolevulinat, ackumuleras porfyriner intracellulärt i de behandlade hudlesionerna. De intracellulära porfyrinerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande substanser och, vid ljusaktivering i närvaro av syre, bildas singlettsyre som skadar cellens beståndsdelar, särskilt mitokondrierna. Ljusaktivering av ackumulerade porfyriner leder till en fotokemisk reaktion och därigenom fototoxicitet hos de ljusexponerade målcellerna.

- Metvix med dagsljus vid AK

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 singlettsyre som skadar cellerna, särskilt cellernas mitokondrier. När Metvix används med dagsljus, produceras PpIX kontinuerligt och aktiveras i målcellerna vilket skapar en konstant mikrofototoxisk effekt under den 2 timmar långa dagsljusexponeringen.

Naturligt dagsljus är inte alltid tillräckligt för Metvix dagsljus-behandling under vintermånaderna i vissa delar av Europa. Fotodynamisk terapi med Metvix med naturligt dagsljus kan utföras året runt i södra Europa, från februari till oktober i Mellaneuropa, och från mars till oktober i norra Europa. Fotodynamisk terapi med Metvix med en lampa med artificiellt dagsljus kan utföras året runt utan några begränsningar.

Klinisk effekt och säkerhet

- Metvix med dagsljus vid AK

Effekten och säkerheten av fotodynamisk terapi med Metvix med dagsljus (DL-PDT) jämfördes med konventionell fotodynamisk terapi med Metvix (c-PDT) i två randomiserade, prövarblindade, jämförande, intraindividuell kliniska studier i Australien och Europa, med totalt 231 patienter. Patienterna behandlades på ena sidan av ansiktet eller i hårbotten med Metvix DL-PDT och på den motstående sidan med Metvix c-PDT.

Resultaten av båda fas III-studierna visade att Metvix DL-PDT är likvärdig (non-inferior) med Metvix c-PDT för behandling av AK-lesioner (på den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet behandlade lesioner per sida vid 12 veckor efter en behandling) och är signifikant mindre smärtsamt. 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 av medelbehandlingskillnad: [-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 av medelbehandlingskillnad: [-9,5; 2,4], per protokoll-population).

Metvix DL-PDT var nästan smärtfri jämfört med Metvix 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, oavsett om vädret var soligt eller molnigt, visades effekt.

Upprätthållandet av lesionernas responsfrekvens bedömt i den australiensiska studien var hög med båda behandlingarna för patienter i 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. Det hade bildats en huddepå innehållande 4,9% av dosen. Inga motsvarande studier på human hud med skador liknande aktinisk keratos i kombination med skrapad yta eller utan stratum corneum har genomförts.

En högre grad av ackumulering av porfyriner i lesioner jämfört med normal hud har visats hos människa med Metvix kräm.

Efter tre timmars appliceringstid och efterföljande belysning med icke-koherent ljus med våglängden 570-670 nm och en total ljusdos på 75 J/cm² uppstår fullständig fotoblekning och porfyrin-nivåerna återgår till värdena före behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dos-toxicitet och genotoxicitet. Djurstudier, där 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 människor.

Karcinogenicitetsstudier med metylaminolevulinat har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Självemulgerande glycerylmonostearat
cetostearylalkohol
poloxyl 40 stearat

metylparahydroxibensoat (E 218)
propylparahydroxibensoat (E216)
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.
Metvix kräm tillhandahålles i en tub innehållande 1 g eller 2 g kräm. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariégatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2001-06-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2006-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-26