

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metvix 160 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metvix inneholder 160 mg/g metylaminolevulinat (som hydroklorid) som tilsvarer 16.0 % metylaminolevulinat (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metvix inneholder cetostearylalkohol (40 mg/g), metylparahydroksybenzoat (E 218; 2 mg/g), propylparahydroksybenzoat (E 216; 1 mg/g) og jordnøttolje (30 mg/g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Krem.

Kremen er kremfarget til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av tynne eller ikke-hyperkeratotiske og ikke-pigmenterte aktiniske keratoser i ansiktet og på issen.

Kun til behandling av overflatisk og/eller nodulær basalcellekreft der annen tilgjengelig terapi ikke er egnet på grunn av mulige komplikasjoner eller dårlig kosmetisk resultat; som lesjoner midt i ansiktet eller på ørene, lesjoner på alvorlig solskadet hud, store lesjoner, eller residiverende lesjoner.

Behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) der kirurgi er mindre egnet.

Metvix er indisert til voksne over 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre personer)

AK, BCC og Bowens sykdom ved bruk av rødt lys

Ved aktinisk keratose (AK) gis behandlingen en gang. Behandlede lesjoner bør evalueres etter tre måneder, og ved ufullstendig respons kan det gis en ny behandling. Ved basalcellekreft (BCC) og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) gis to behandlinger med en ukes mellomrom. Før Metvix appliseres skal overflaten på lesjonen skrapes for å fjerne skjell og skorper og gjøre overflaten ru. Nodulær basalcellekreft er ofte dekket av et intakt epidermalt keratinlag som skal fjernes. Tumormateriale som på denne måten kommer til syne skal fjernes forsiktig uten å skjære utenfor hudsvulstens ytterkant.

AK ved bruk av dagslys

Dagslysbehandling kan brukes til å behandle milde til moderate lesjoner ved AK. Behandlingen gis en gang. Behandlede lesjoner bør evalueres etter tre måneder, og ved ufullstendig respons kan det gis en ny behandling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Metvix hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Behandling av AK-lesjoner og/eller feltkanserisering, BCC og Bowens sykdom ved bruk av rødlyslampe:

a) *Forbehandling av lesjonene:* Skjell og skorper skal fjernes og hudoverflaten gjøres ru før et tynt lag Metvix påføres på lesjonen(e). Ved hjelp av en spatel påføres et lag Metvix (ca. 1 mm tykt) på lesjonsområdet (ved feltkanserisering opptil ca. 20 cm²) og på omkring 5-10 mm av det omliggende området. Det behandlede området dekkes med okklusjonstape i 3 timer. Okklusjonstapen fjernes og området vaskes med natriumkloridoppløsning.

b) *Lysbehandling:* Umiddelbart etter at lesjonene er rengjort, behandles hele behandlingsområdet med en rød lyskilde, enten med et smalt spekter på omkring 630 nm og en lysdose på omkring 37 J/cm², eller med et bredere og kontinuerlig spekter i området mellom 570 og 670 nm med en lysdose på omkring 75 J/cm². Lysintensiteten på lesjonens overflate skal ikke overstige 200 mW/cm². Det skal kun benyttes CE merkede lamper med nødvendige filtre og/eller reflekterende speil som begrenser varmestråling, blått lys og UV-stråling. Det er viktig å påse at korrekt lysdose administreres. Lysdosen bestemmes av faktorer som størrelsen på lysfeltet, avstanden mellom lampen og hudoverflaten og belysningstiden. Disse faktorene varierer for ulike lamper, og hver lampe må brukes i henhold til medfølgende brukermanual. Lysdosen bør kontrolleres hvis en passende detektor er tilgjengelig. Både pasient og personale skal følge de sikkerhetsinstruksjoner som medfølger lyskilden. Beskyttelsesbriller som dekker lampens spektrum skal benyttes av både pasient og personale under belysningen. Omliggende frisk og ubehandlet hud trenger ikke tildekkes under belysningen. Multiple lesjoner kan behandles samtidig.

Behandlingsresultat kontrolleres etter 3 måneder, og ved denne kontrollen kan man hvis ønskelig gjenta behandlingen for lesjoner med utilstrekkelig respons. Det anbefales å bekrefte responsen ved BCC lesjoner og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) histologisk. Deretter anbefales nøye klinisk oppfølging over lang tid ved BCC og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom), hvis nødvendig også histologisk.

Behandling av AK-lesjoner og/eller feltkanserisering ved bruk av naturlig dagslys:



a) *Vurderinger før behandling:* Behandling med Metvix og naturlig dagslys kan brukes dersom temperaturen er slik at det er behagelig å oppholde seg utendørs i 2 timer. Dersom det regner eller det er sannsynlig at det vil begynne å regne, skal behandling med Metvix og naturlig dagslys ikke benyttes (se pkt. 5.1).

b) *Forbehandling av lesjonene:* Solbeskyttelse skal påføres, se pkt. 4.4. Når solbeskyttelsen har tørket, fjernes skjell og skorper og hudoverflaten gjøres ru før Metvix appliseres i et tynt lag på lesjonen(e) eller feltkanseriseringen. Okklusjon er ikke nødvendig.

c) *Behandling av AK med dagslys:* Etter påføring av Metvix, eller senest 30 minutter etter påføringen, skal pasienten gå ut for å unngå overdreven akkumulering av protoporfyrin IX, som vil medføre større smerter ved eksponering for lys. For å minimere smerte og sikre maksimal effekt skal pasienten deretter oppholde seg utendørs i 2 timer sammenhengende i fullt naturlig dagslys og unngå å gå innendørs. På dager med sol kan pasienten søke ly i skyggen dersom han/hun føler seg uvel i direkte sollys. Etter eksponeringstiden på 2 timer skal Metvix vaskes av.

Flere lesjoner kan behandles under samme behandlingsøkt.

De behandlede lesjonene skal vurderes etter tre måneder, og ved ufullstendig respons kan det gis en ny behandling.

Behandling av AK-lesjoner og/eller feltkanserisering ved bruk av kunstig dagslyslampe

a) *Forbehandling av lesjonene:* Skjell og skorper skal fjernes og hudoverflaten gjøres ru før Metvix påføres i et tynt lag på behandlingsområdene. Okklusjon er ikke nødvendig. Solbeskyttelse er ikke nødvendig, ettersom pasientene ikke eksponeres for ultrafiolett lys.

b) *Lysbehandling med kunstig dagslys for behandling av AK:* Lesjonen skal eksponeres etter påføring av Metvix, eller senest 30 minutter etter påføringen, for å unngå overdreven akkumulering av protoporfyrin IX, som vil medføre større smerter ved eksponering for lys. For å minimere smerte og sikre maksimal effekt, skal pasienten deretter eksponeres for kunstig dagslys i 2 timer sammenhengende i en behagelig stilling. Etter eksponeringstiden på 2 timer skal Metvix vaskes av. Det skal kun benyttes CE-merket utstyr. Utstyret skal ha et kontinuerlig lysspekter på 400 til 750 nm og en belysningsstyrke på mer enn 12 000 lux på lesjonsoverflaten. Det er viktig å kontrollere at riktig lysdose blir administrert. Lysdosen bestemmes av faktorer som belysningsstyrke (eller tilsvarende), størrelsen på lysområdet, avstanden mellom lampen og hudoverflaten og belysningstiden. Disse faktorene varierer ut fra lampetype, og lampen skal brukes som beskrevet i brukerveiledningen. Pasienten og operatøren skal følge sikkerhetsinstruksjonene som følger med lyskilden. Det er ikke nødvendig å beskytte frisk, ubehandlet hud rundt lesjonen under belysningen. Flere lesjoner kan behandles under samme behandlingsøkt.

Etter tre måneder skal lesjonenes respons vurderes, og under denne vurderingen kan lesjonssteder som viser ufullstendig respons behandles på nytt dersom dette er ønskelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, som inkluderer jordnøttolje, jordnøtter eller soya.

Morfeiform basalecellekreft.

Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Metvix krever spesifikk kunnskap om fotodynamisk behandling da det kan være nødvendig med bruk av en rødlyslampe eller en kunstig dagslyslampe. Legemidlet skal derfor administreres i nærvær av lege, sykepleier eller annet helsepersonell som er opplært i bruk av fotodynamisk terapi.

Når Metvix brukes sammen med naturlig dagslys skal det påføres en solbeskyttelse på alle områder som eksponeres for dagslys, inkludert behandlingsområdene, før lesjonene klargjøres. Solbeskyttelsen som brukes skal gi adekvat beskyttelse (SPF30 eller høyere) og må ikke inneholde fysisk filter (f.eks. titandioksid, sinkoksid, jernoksid) da disse hemmer absorpsjonen av synlig lys, noe som kan påvirke effekten. Bare solbeskyttelse med kjemisk filter må brukes sammen med dagslysbehandling.

Metvix skal ikke brukes under graviditet (se pkt. 4.6).

Tykke (hyperkeratotiske) aktiniske keratoser skal ikke behandles med Metvix. Erfaring med Metvix mangler fra behandling av lesjoner som er pigmenterte, kraftig infiltrerende eller lokalisert til genitalia. Erfaring mangler fra behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) som er større enn 40 mm. Som for kryo- og 5-FU-behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom), er responsen lavere for store lesjoner (>20 mm i diameter) enn for små lesjoner.

Det er begrenset erfaring med eksponering etter godkjenning ved behandling av aktiniske keratoser og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) hos organtransplanterte pasienter på immunosupprimerende behandling. Tett overvåking av disse pasientene, med re-behandling ved behov, anbefales hos denne pasientgruppen. Erfaring mangler fra behandling av Bowens sykdom hos pasienter som tidligere har blitt utsatt for arsenikk.

Metylaminolevulinat kan forårsake sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan medføre angioødem, eksem på behandlingsstedet eller allergisk kontaktdermatitt. Hjelpstoffet cetostearylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), metyl- og propylparahydroksybenzoat (E 218, E 216) kan forårsake allergiske reaksjoner (som kan være forsinkede).

Eventuell UV-behandling bør avbrytes før behandlingen starter. Som en generell forsiktighetsregel bør sollys unngås på behandlede hudområder og omliggende partier i ca. 2 dager etter behandlingen. Metvix må ikke komme i direkte kontakt med øynene. Metvix krem må ikke påføres øyelokk og slimhinner.

Smerter under belysning med rødt lys kan indusere økt blodtrykk. Det anbefales derfor å måle blodtrykket hos alle pasienter før behandling med rødt lys. Dersom det oppstår alvorlige smerter under behandling med rødt lys, bør blodtrykket kontrolleres. I tilfelle av alvorlig hypertensjon, bør belysning med rødt lys avbrytes i tillegg til å gjøre hensiktsmessige symptomatiske tiltak.

Konvensjonell fotodynamisk terapi (PDT) med rødlyslampe kan i svært sjeldne tilfeller være en fremkallende faktor for transitorisk global amnesi. Til tross for at den eksakte mekanismen ikke er kjent, kan stress og smerter forbundet med lysbehandling med lampen øke risikoen for å utvikle forbigående amnesi. Dersom det observeres tegn på forvirring eller desorientering, må PDT avbrytes umiddelbart.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede mengder data for bruk av metylaminolevulinat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Metvix skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om metylaminolevulinat/metabolitter utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal avbrytes, eller om behandlingen med Metvix skal avbrytes/avstås fra, basert på at nytten av amming for barnet og nytten av behandlingen for moren veies opp mot hverandre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Metvix sammen med rødt lys ved AK, BCC og Bowens sykdom

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen: ca. 60 % av pasientene opplever reaksjoner lokalisert til behandlingsstedet og som tilskrives toksiske effekter av fotodynamisk behandling (fototoksisitet) eller som skyldes lesjonsprepareringen.

De vanligste symptomene er smerte og brennende følelse i huden. Det er vanlig at dette begynner under eller rett etter lysbehandlingen, varer i noen timer, og opphører samme dag. Alvorlighetsgraden er vanligvis mild eller moderat, men i sjeldne tilfeller kan det kreve at lysbehandlingen avbrytes. De vanligste tegn på fototoksisitet er erytem og skorpedannelse. Disse er vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og vedvarer i 1-2 uker, i visse fall lenger. Frekvens og intensitet av lokale fototoksiske bivirkningene kan reduseres ved gjentatt behandling med Metvix.

b) Oversikt over bivirkninger i tabellform: hyppigheten av bivirkninger hos 932 pasienter behandlet med standardregime med rødt lys i kliniske studier og bivirkninger fra overvåkning etter markedsføring er vist i tabellen under.

Bivirkningene er klassifisert etter organsystem og hyppighet med bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data) (se tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over bivirkninger i tabellform

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesi, hodepine
	Ikke kjent	Transitorisk global amnesi (herunder forvirring og desorientering)
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Hevelse rundt øynene, øyesmerter
	Ikke kjent	Øyelokksødem
Karsykdommer	Mindre vanlige	Sårblødning
	Ikke kjent	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Smerte i huden, brennende følelse i huden, skorpedannelse, erytem
	Vanlige	Hudinfeksjon, sår dannelse, hudødem, hevelse i huden, blemmer, hudblødning, pruritus, flassing, varm hud
	Mindre vanlige	Urtikaria, utslett, hudirritasjon, fotosensitivitetsreaksjoner, hypo- og hyperpigmentering, varmeutslett, følelse av ubehag i huden
	Ikke kjent	Angioødem, ansiktsødem (hevelse i ansiktet), eksem på behandlingstedet, allergisk kontaktdermatitt, pustuløs utslett, (pustler på behandlingsstedet)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Væsking fra behandlingsstedet, varmek følelse
	Mindre vanlige	Tretthet

Metvix sammen med dagslys ved AK

Ingen nye lokale bivirkninger ble rapportert i de to fase III-studiene av Metvix sammen med dagslys sammenlignet med de allerede kjente lokale bivirkningene av Metvix sammen med rødt lys. Metvix DL-PDT var nesten smertefri sammenlignet med Metvix c-PDT (se pkt. 5.1).

I de to fase III-studiene, som omfattet til sammen 231 pasienter, ble lokale relaterte bivirkninger rapportert mindre hyppig på sidene som ble behandlet med Metvix DL-PDT enn med c-PDT (henholdsvis 45,0 % og 60,1 % av pasientene).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Alvorlighetsgraden av de fototoksiske reaksjonene, slik som erytem, smerte og brennende følelse, kan øke ved forlenget applikasjonstid og/eller ved svært høy rødlysintensitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X D03

Virkningsmekanisme

- Metvix sammen med rødt lys ved AK, BCC og Bowens sykdom

Etter lokal applikasjon av metylaminolevulinat akkumuleres porfyriner intracellulært i de behandlede hudlesjonene. Intracellulære porfyriner (inkludert PpIX) er fotoaktive, fluorescerende forbindelser, og ved lysaktivering i nærvær av oksygen dannes reaktivt oksygen som forårsaker skader i cellene, spesielt i mitokondriene. Lysaktivering av akkumulerte porfyriner fører til en fotokjemisk reaksjon og dermed fototoksisitet hos de lyseksponerte målcellene.

- Metvix sammen med dagslys ved AK

Etter lokal applikasjon av metylaminolevulinat akkumuleres porfyriner intracellulært i de behandlede hudlesjonene. Intracellulære porfyriner (inkludert PpIX) er fotoaktive, fluorescerende forbindelser, og ved lysaktivering i nærvær av oksygen dannes reaktivt oksygen som forårsaker skader i cellene, spesielt i mitokondriene. Når Metvix brukes sammen med dagslys, produseres og aktiveres PpIX kontinuerlig i målcellene under den 2 timer lange eksponeringen for dagslys, og skaper dermed en konstant mikrofototoksisk effekt. I vintermånedene er det på visse steder i Europa ikke alltid tilstrekkelig naturlig dagslys for dagslysbehandling med Metvix. Behandling med naturlig dagslys og Metvix er mulig hele året i Sør-Europa, fra februar til oktober i Sentral-Europa, og fra mars til oktober i Nord-Europa. Fotodynamisk lysterapi med Metvix og kunstig dagslyslampe kan gjennomføres hele året uten begrensninger.

Klinisk effekt

- Metvix sammen med dagslys ved AK

Effekten og sikkerheten ved Metvix med fotodynamisk dagslysterapi (DL-PDT) ble sammenlignet med Metvix med konvensjonell fotodynamisk terapi (c-PDT) i to randomiserte, undersøker-blindede, komparative, intra-individuelle kliniske studier gjennomført i Australia og Europa, med til sammen 231 pasienter. Pasientene ble behandlet på den ene siden av ansiktet eller hodebunnen med Metvix DL-PDT og på den motstående siden med Metvix c-PDT.

Resultatene av begge fase III-studiene viste at Metvix DL-PDT er sammenlignbar (non-inferior) med Metvix c-PDT for behandling av AK-lesjoner (i prosentvis endring fra basislinje i antall behandlede lesjoner per side 12 uker etter én behandling) og er signifikant mindre smertefull.

I den australske studien var den prosentmessige endringen fra basislinje i antallet milde lesjoner som ble behandlet henholdsvis 89,2 % mot 92,8 % ved DL-PDT og c-PDT (95 % KI av den gjennomsnittlige behandlingsdifferansen: [-6,8; -0,3], per protokollgruppe). I den europeiske studien var den prosentmessige endringen fra basislinje i det totale antallet (milde og moderate) lesjoner som ble behandlet henholdsvis 70,1 % mot 73,6 % ved DL-PDT og c-PDT (95 % KI av den gjennomsnittlige behandlingsdifferansen: [-9,5; 2,4], per protokollgruppe).

Metvix DL-PDT var nesten smertefri sammenlignet med Metvix c-PDT, med en smerteskår (på en 11-punkts skala fra 0 til 10) på 0,8 mot 5,7 ($p < 0,001$) i den australske studien og 0,7 mot 4,4 ($p < 0,001$) i den europeiske studien.

Det ble påvist effekt i begge studiene, uavhengig av om det var sol eller overskyet vær.

Opprettholdelsen av responsraten for lesjonene som ble vurdert i den australske studien var høy ved begge behandlingene hos pasienter i uke 24 (96 % for DL-PDT og 96,6 % for c-PDT).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dermal absorpsjon av radioaktivt merket metylaminolevulinat applisert på human hud er studert *in vitro*. Etter 24 timer var gjennomsnittlig kumulativ absorpsjon gjennom human hud 0,26 % av administrert dose. Det var dannet et huddepot som inneholdt 4,9 % av dosen. Det er ikke utført tilsvarende studier med skadet human hud som kan ligne aktinisk keratose der overflaten i tillegg er skrapet eller stratum corneum er fjernet.

En høyere grad av akkumulering av porfyriner i lesjoner sammenlignet med normal hud er vist hos menneske med Metvix krem. Etter tre timers applikasjonstid og påfølgende belysning med ikke-koherent lys med bølglengde 570-670 nm og en total lysdose på 75 J/cm², oppstår fullstendig fotobleking og porfyrinnivåene går tilbake til utgangsverdiene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Dyrestudier viste reproduksjonstoksiske effekter når metylaminolevulinat ble administrert i.v. ved høye doser i løpet av drektigheten. Funn inkludert effekter på beindannelse hos kaniner og en litt lengre drektighet hos rotter. Som et resultat, bør metylaminolevulinat unngås under graviditet hos mennesker. Karsinogenisitetstudier med metylaminolevulinat er ikke gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Selvemulgerende glycerylmonostearat
cetostearylalkohol
polyoksy 40 stearat
metylparahydroksybenzoat (E 218)
propylparahydroksybenzoat (E 216)
dinatriumedetat
glyserol
vaselin, hvit
kolesterol
isopropylmyristat
jordnøttolje
renset mandelolje
oleylalkohol
renset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 15 måneder.
Brukes innen 3 måneder etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube med innvendig beskyttende lakk og lateksforsegling. Skrukork av HDPE. Metvix krem er tilgjengelig i en tube à 1 g eller 2 g krem. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-8209

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. januar 2002
Dato for siste fornyelse: 11. oktober 2006

10. OPPDATERINGSDATO

12.09.2022