

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metvix, 160 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metvix krém obsahuje 160 mg/g methylis aminolevulinatis (ve formě hydrochloridu)
Pomocné látky zahrnují cetylstearylalkohol (40 mg/g), methylparaben (E218; 2 mg/g), propylparaben (E 216; 1 mg/g) a podzemnicový olej (30 mg/g).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém.

Barva je krémová až světle žlutá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba tenkých nebo nehyperkeratotických a nepigmentovaných aktinických keratóz na obličeji a na kůži pokrývající lebeční kosti, pokud se jiné způsoby léčby považují za méně vhodné.

Pouze pro léčbu povrchového a/nebo nodulárního bazaliomu nevhodného pro jiné dostupné způsoby léčby vzhledem k možné morbiditě související s léčbou a špatným kosmetickým výsledkům; jako jsou kožní léze ve středu obličeje nebo na uších, léze na kůži závažně poškozené slunečním zářením, velké léze nebo recidivující léze.

Léčba skvamózního karcinomu *in situ* (Bowenova choroba) v případech, ve kterých se považuje chirurgická excize za méně vhodnou.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dospělí (včetně starších osob)

Pro léčbu aktinických keratóz (AK) by se mělo použít jedno sezení fotodynamické terapie. Léčené léze je třeba vyhodnotit po třech měsících a v případě potřeby je třeba léčbu opakovat s druhým terapeutickým sezením. Pro léčbu bazaliomu (BCC) a Bowenovy choroby je třeba použít dvě sezení oddělená intervalem jednoho týdne. Před použitím krému Metvix je třeba povrch léze připravit odstraněním šupinek a krust a zdrsněním povrchu. Léze nodulárního BCC jsou často překryty vrstvou intaktního epidermálního keratinu, kterou je třeba odstranit. Exponovanou tkáň tumoru je třeba jemně odstranit bez jakékoliv snahy o excizi mimo okraje tumoru.

Naneste vrstvu krému Metvix o tloušťce zhruba 1 mm na lézi a okolí v rozmezí 5 až 10 mm normální kůže pomocí špachtle. Pokryjte léčenou plochu okluzivním obvazem na dobu 3 h.

Odstraňte tento obvaz a vyčistěte plochu fyziologickým roztokem a lézi ihned vystavte červenému světlu se spojeným spektrem 570 až 670 nm při použití celkové dávky světla 75

J/cm² v místě povrchu léze. Lze použít červené světlo s užším spektrem poskytující stejnou aktivaci akumulovaných porfyrinů. Intenzita světla v místě povrchu léze by neměla převyšovat 200 mW/cm².

Měly by se používat pouze lampy označené CE, vybavené nezbytnými filtry a/nebo reflexními zrcadly pro minimalizaci expozice teplu, modrému světlu a ultrafialovému záření. Je třeba zajistit podání správné dávky světla. Dávka světla se určuje faktory, jako je velikost světelného pole, vzdálenost mezi lampou a povrchem kůže a doba osvětlení. Tyto faktory se mění v závislosti na typu lampy a lampu je třeba používat podle příručky uživatele. Je-li k dispozici vhodný detektor, je třeba aplikovanou dávku monitorovat.

Pacient a obsluhující osoba by měli dodržovat bezpečnostní pokyny dodané spolu se zdrojem světla. Během osvětlení by měl pacient a tato osoba mít ochranné brýle, které odpovídají spektru světla lampy.

Zdravá neléčená kůže obklopující lézi se nemusí během osvětlení chránit.

Během jednoho léčebného sezení lze ošetřit více lézí.

Odpovědi léze je třeba vyhodnotit po třech měsících a při tomto vyhodnocení lze v případě požadavku rozhodnout o opakování léčby míst vykazujících neúplnou odpověď. Doporučuje se, aby byla odpověď BCC a Bowenovy choroby ověřena histologickým vyšetřením bioptického materiálu. Následně se doporučuje pečlivé dlouhodobé klinické sledování BCC a Bowenovy choroby, v případě potřeby s histologickým vyšetřením.

Děti a dospívající

S léčbou pacientů mladších než 18 let nejsou žádné zkušenosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv z pomocných látek včetně podzemnicového oleje.

Morfeaformní bazaliom.

Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metvix by se měl používat pouze za přítomnosti lékaře, sestry nebo jiného zdravotnického odborníka školeného v použití fotodynamické terapie s přípravkem Metvix.

Metvix se nedoporučuje během těhotenství (viz bod 4.6).

Tlusté (hyperkeratotické) aktinické keratózy by se neměly léčit přípravkem Metvix. Neexistuje žádná zkušenost s léčbou lézí, které jsou pigmentované, silně infiltrující nebo se vyskytují na genitáliích, přípravkem Metvix krém. Neexistují žádné zkušenosti s léčbou lézí při Bowenově chorobě větších než 40 mm. Podobně, jako je tomu při kryoterapii a terapii Bowenovy choroby 5-fluorouracilem, jsou četnosti odpovědí větších lézí (>20 mm v průměru) nižší než je tomu u malých lézí. Neexistuje žádná zkušenost s léčbou Bowenovy choroby u transplantovaných pacientů na imunosupresivní terapii nebo u pacientů s anamnézou expozice arzenu.

Methyl-aminolevulinát může způsobovat senzibilizaci kontaktem [s kůží vedoucí k ekzému nebo alergické kontaktní dermatitidě v místě aplikace](#). Pomocná látka cetylstearylalkohol

může způsobovat místní kožní reakce (například kontaktní dermatitidu), methylparaben a propylparaben (E218, E216) mohou způsobovat alergické reakce (případně opožděné).

Před léčbou je třeba přerušit jakoukoliv terapii ultrafialovým světlem. Obecně je třeba se vyhnout expozici léčených míst léze a okolní kůže po dobu zhruba 2 dnů po léčbě.

Je třeba předejít přímému kontaktu očí s přípravkem Metvix krém.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S methyl-aminolevulinátem se neprováděly žádné specifické studie interakcí.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně methyl-aminolevulinátu nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Studie reprodukční toxicity u zvířat se neprováděly. Metvix se během těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Množství methyl-aminolevulinátu vylučovaného do mateřského mléka po lokálním podání krému Metvix není známo. Při nepřítomnosti klinických zkušeností je třeba po aplikaci krému Metvix kojení přerušit na dobu 48 h.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Zhruba 60 % pacientů zaznamená reakce lokalizované na místo léčby, které lze přisoudit toxickým účinkům fotodynamické terapie (fototoxicitě) nebo přípravě léze.

Většina častých symptomů představuje bolestivé a pálivé pocity na kůži obvykle začínající během osvětlování nebo brzy poté a přetrvávající po několik hodin s ústupem v den léčby. Tyto symptomy jsou obvykle mírné nebo středně závažné a vzácně vyžadují časné ukončení osvětlování. Nejčastějšími známkami fytotoxicity jsou erytém a strup. Většinou jsou mírné nebo závažné a přetrvávají po dobu 1 až 2 týdnů nebo příležitostně déle.

Opakovaná léčba přípravkem Metvix souvisí se sníženou frekvencí a závažností lokálních fytotoxických reakcí.

b) Výskyt nepříznivých reakcí v populaci klinické studie zahrnující 932 pacientů se standardním režimem léčby ukazuje tabulka níže.

Orgánový systém (MedDRA)	Frekvence*	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Parestezie, bolest hlavy
poruchy oka	Méně časté	Otok očí, bolest očí
Cévní poruchy	Méně časté	Krvácení ran
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nevolnost
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Bolest kůže, pocit pálení kůže, strup, erytém
	Časté	Kožní infekce, vřed na kůži, edém kůže, otok kůže, puchýř, kožní krvácení, pruritus, exfoliace kůže, rozpálená kůže
	Méně časté	Kopřivka, vyrážka, podráždění kůže, reakce fotosenzitivity, hypopigmentace kůže, hyperpigmentace kůže, miliaria rubra, kožní diskomfort
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Mokvání v místě podání, pocit horka
	Méně časté	Únava
<p>*Velmi časté nežádoucí účinky: nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 1/10$ pacientů. Časté nežádoucí účinky: nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientů. Méně časté nežádoucí účinky: nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ pacientů. Zahrnují se nežádoucí účinky uváděné více než dvěma pacienty při klinických studiích.</p>		

Ve zprávách ze sledování po uvedení na trh byl popsán ekzém v místě aplikace a alergická kontaktní dermatitida. Ve většině případů byly tyto reakce lokalizovány na léčenou oblast a nebyly závažné; vzácně došlo k rozsáhlejšímu erytému a otoku.

Studie prováděné u příjemců transplantace orgánů s potlačenou imunitou nezjistila v této populaci žádné důvody k bezpečnostním obavám a nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly hlášeny ve studiích imunokompetentních pacientů.

4.9 Předávkování

Závažnost lokálních fytotoxických reakcí, jako je erytém, pocity bolesti a pálení, může vzrůstat v případě dlouhodobé aktivace nebo velmi vysoké intenzity světla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Antineoplastický přípravek, kód ATC L01X D03

Mechanismus účinku:

Po lokální aplikaci methyl-aminolevulinátu se v léčených kožních lézích intracelulárně akumulují porfyriny. Tyto intracelulární porfyriny (včetně PpIX) jsou fotoaktivní, fluoreskující sloučeniny a při světelné aktivaci za přítomnosti kyslíku se vytváří singletový kyslík, který způsobuje poškození buněčných kompartmentů, zejména mitochondrií. Světelná

aktivace akumulovaných porfyrinů vede k fotochemické reakci a tím k fytotoxicitě pro cílové buňky exponované světlu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla studována kožní absorpce *in vitro* methyl-aminolevulinátu značeného radionuklidem aplikovaného na lidskou kůži. Po 24 h byla střední kumulativní absorpce lidskou kůží 0,26 % podané dávky. V kůži se uložilo 4,9 % této dávky. Neprováděly se žádné odpovídající studie lidské kůže s poškozením podobným aktinické keratóze a s přidavně zdrsňeným povrchem nebo bez stratum corneum.

U lidí byl při použití přípravku Metvix krém prokázán vyšší stupeň akumulace porfyrinů v lézích ve srovnání s normální kůží. Po aplikaci krému po dobu 3 hodin a následném osvětlení nekoherentním světlem o vlnové délce 570 až 670 nm a při celkové dávce světla 75 J/cm² nastává úplné vybělení vyvolané světlem s návratem porfyrinů k hodnotám před léčbou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinické studie celkové toxicity a studie genotoxicity za přítomnosti nebo nepřítomnosti aktivace světlem neukazují na možnost rizika pro člověka. Studie karcinogenity nebo studie reprodukční funkce se s methyl-aminolevulinátem neprováděly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Emulgující glycerol-monostearát
cetylstearylalkohol
makrogol -2000- stearát
methylparaben (E 218)
propylparaben (E 216)
dinatrium-edetát
glycerol 85%
bílá vazelína
cholesterol
isopropyl-myristát
podzemnicový olej
čištěný mandlový olej
oleylalkohol
čištěná voda.

6.2 Nekompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený: 15 měsíců .

1 týden po prvním otevření obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce).

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníková tuba s vnitřním ochranným lakem a latexovým těsněním. Šroubovací uzávěr z HDPE.

Přípravek Metvix krém se dodává v tubě obsahující 2 g krému.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GALDERMA INTERNATIONAL, LA DÉFENSE CEDEX, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/185/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1.12.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.8.2010