

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metvix
160 mg/g dermálny krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metvix obsahuje 160 mg/g metylaminolevulinátu, čo zodpovedá 16,0 % metylaminolevulinátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Metvix obsahuje cetylstearylalkohol (40 mg/g), metylparabén (E 218; 2 mg/g), propylparabén (E 216; 1 mg/g) a arašidový olej (30 mg/g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálny krém

Farba je smotanová až bledo žltá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba tenkej alebo nehyperkeratotickéj a nepigmentovanej aktinickej keratózy na tvári a na koži na temene hlavy, keď sa iné druhy terapie považujú za menej vhodné.

Len na liečbu povrchových a/alebo nodulárnych bazaliómov, ako sú lézie v strednej časti tváre alebo uší, lézie na závažne slnkom poškodenej koži, veľké lézie alebo recidivujúce lézie, na liečbu ktorých nie sú iné dostupné terapie vhodné kvôli novej s liečbou súvisiacej morbidite a bezvýznamnému kozmetickému výsledku.

Liečba skvamózneho celulárneho karcinómu *in situ* (Bowenova choroba) keď sa chirurgická excízia považuje za menej vhodnú.

Metvix je indikovaný dospelým pacientom starším ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších osôb)

AK, BCC a Bowenova choroba s použitím červeného svetla

- Na liečbu aktinických keratóz (AK) sa má podať jedno sedenie fotodynamickej terapie. Liečené lézie sa majú po troch mesiacoch vyhodnotiť a v prípade, že odozva nebola úplná, môže sa liečba opakovať druhým terapeutickým sedením. Na liečbu bazaliómu (*basal cell carcinoma*, BCC) a Bowenovej choroby sa majú podať dve sedenia s jednotýždňovým intervalom medzi nimi. Pred nanosením Metvixu musí byť povrch lézií upravený odstránením

šupín a krúst a zdrsnením povrchu lézií. Lézie nodulárnych BCC sú často pokryté intaktnou epidermálnou keratínovou vrstvou, ktorá sa musí odstrániť. Exponovaná hmota tumoru sa musí odstrániť jemne bez toho, aby sa pritom presiahli okraje tumoru.

AK pri dennom svetle

Mierne až stredne veľké lézie AK je možné liečiť za denného svetla. Podat' sa má jedno terapeutické sedenie. Liečené lézie sa majú po troch mesiacoch vyhodnotiť a v prípade, že odozva nebola úplná, môže sa podať druhé sedenie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Metvixu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená.

Spôsob podávania

AK, BCC a Bowenova choroba s použitím červeného svetla

Vrstva Metvixu (asi 1 mm hrubá) sa nanáša použitím špachtle na léziu a na okolie asi 5-10 mm normálnej kože. Liečená oblasť sa na 3 hodiny obviaže okluzívnym obvazom.

Po odstránení obväzu a vyčistení oblasti fyziologickým roztokom sa lézia okamžite vystaví účinku červeného svetla s kontinuálnym spektrom 570-670 nm a celkovej svetelnej dávke 75 J/cm² na povrch lézie. Môže sa použiť červené svetlo s užším spektrom približne 630 nm (a celková svetelná dávka 37 J/cm²) poskytujúce rovnakú aktiváciu akumulovaných porfyrínov. Intenzita svetla na povrchu lézie nesmie presiahnuť 200 mW/cm².

Môžu sa používať len lampy s CE označením, vybavené nevyhnutnými filtermi a/alebo reflexnými zrkadlami na minimalizáciu tepelného ožiarenia, ožiarenia modrým svetlom a UV žiarením. Je dôležité ubezpečiť sa, že je podávaná správna dávka svetla. Svetelná dávka je určená faktormi ako sú veľkosť svetelného poľa, vzdialenosť medzi lampou a povrchom kože a ilumináčnym časom. Tieto faktory sa menia s typom lampy a lampa sa musí používať podľa príručky pre používateľa. Ak je dostupný vhodný detektor, musí sa monitorovať dodaná dávka svetla.

Pacient a operátor musia dodržiavať bezpečnostné predpisy poskytnuté so svetelným zdrojom. Pacient a operátor musia použiť počas iluminácie ochranné okuliare zodpovedajúce svetelnému spektru lampy. Zdravú neliečenú kožu v okolí lézie nie je potrebné počas iluminácie chrániť.

Viacnásobné lézie sa môžu liečiť počas toho istého liečebného sedenia

Po troch mesiacoch sa má zhodnotiť odozva lézie a pri tomto zhodnotení odozvy sa môžu miesta s léziami preukazujúcimi nekompletnú odozvu, ak sa to vyžaduje, preliečiť. Odporúča sa, aby sa odozva lézií BCC a Bowenovej choroby potvrdila histologicky vyšetrením biopsiou odobratého materiálu. Následne sa odporúča starostlivé a dlhodobé monitorovanie BCC a Bowenovej choroby, ak treba histologicky.

Liečba AK s použitím denného svetla

Liečbu Metvixom za denného svetla je možné použiť, ak sú teplotné podmienky vhodné na to, aby pacient mohol v pohodlí stráviť na svetle 2 hodiny. Ak prší alebo hrozí dážď, liečba Metvixom za denného svetla by sa nemala aplikovať.

Pacient by si mal aplikovať opaľovací krém (prostriedok chrániaci proti slnku), pozri časť 4.4. Po uschnutí krému sa majú odstrániť chasty a šupiny a zdrsniť povrch pokožky. Potom sa na liečené miesto má naniesť tenká vrstva Metvixu. Oklúzia nie je potrebná. Pacient má vyjsť von na denné svetlo hneď po aplikácii Metvixu alebo najneskôr do 30 minút po nej, aby sa zabránilo nadmernej akumulácii protoporfyrínu IX, ktorá by mohla viesť k väčšej bolestivosti pri vystavení svetlu. Na zaručenie čo najmenej bolesti a čo najvyššej účinnosti by pacient mal zostať vystavený svetlu bez

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2017/01637-ZME
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/03413-ZIB
Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01554-ZIB

prestávky 2 hodiny a nevchádzať dovnútra. Ak sa pacient v slnečný deň necíti príjemne na priamom slnečnom svetle, môže sa presunúť do tieňa. Po dvojhodinovom vystavení svetlu sa má krém Metvix z pokožky pacienta zmyť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.vrátane podzemnicového oleja alebo na arašidy alebo sóju.
Morfeaformný bazalióm.
Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe Metvixom je potrebná špecifická znalosť fotodynamickej terapie, keďže jeho aplikácia si môže vyžadovať použitie červenej lampy. Preto je nutné, aby bol podávaný v prítomnosti lekára, zdravotnej sestry alebo iného zdravotníckeho personálu vyškoleného v aplikácii fotodynamickej terapie.

Pri použití Metvixu za denného svetla by sa pred prípravou lézií mal na pokožku pacienta, ktorá bude vystavená slnečnému svetlu (vrátane liečených oblastí), aplikovať ochranný opaľovací krém. Ten by mal ponúkať vhodnú ochranu (SPF 30 alebo vyšší) a nesmie obsahovať fyzikálne filtre (napr. oxid titaničitý, oxid zinočnatý, oxid železnatý), keďže tie inhibujú absorpciu viditeľného svetla, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby. Pri liečbe za denného svetla by sa mali používať iba opaľovacie krémy s obsahom chemických filtrov.

Metvix sa neodporúča používať v gravidite (pozri časť 4.6).

Hrubé (hyperkeratotické) aktinické keratózy sa nesmú liečiť Metvixom. Nie sú žiadne skúsenosti s Metvixom v liečbe lézií, ktoré sú pigmentované, veľmi infiltrované alebo lokalizované na genitáliách. Pri Bowenovej chorobe nie sú skúsenosti s liečbou lézií väčších ako 40 mm. Tak ako pri liečbe Bowenovej choroby kryoterapiou a 5-FU terapiou, je stupeň odozvy väčších lézií (s priemerom > 20 mm) nižší ako malých lézií. Nie sú skúsenosti s liečbou Bowenovej choroby u pacientov liečených po transplantácii imunosupresívami alebo u pacientov s expozíciou arzénom v anamnéze.

Metylaminolevulinát môže spôsobiť pri kontakte s pokožkou senzibilizáciu, ktorá má za následok vznik angioedému, ekzému v mieste aplikácie alebo alergickej kontaktnej dermatitídy. Pomocná látka cetystearylalkohol môže spôsobiť lokálne reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu), metyl- a propylparabén (E 218, E 216) môžu spôsobiť alergické reakcie (možno oneskorené).

Všetky UV terapie sa musia pred liečbou prerušiť. Všeobecné bezpečnostné opatrenie je nevystavovať liečené miesta s léziami a okolitú pokožku asi 2 po liečbe nasledujúce dni slnku. Musí sa zabrániť priamemu kontaktu Metvixu s očami. Metvix sa nemá aplikovať na očné viečka a na sliznice.

Bolesť počas osvetľovania červeným svetlom môže vyvolať zvýšenie krvného tlaku. Pred liečbou s použitím červeného svetla sa preto odporúča zmerať všetkým pacientom krvný tlak. Ak pacient pociťuje počas liečby s použitím červeného svetla silnú bolesť, je potrebné skontrolovať krvný tlak. V prípade ťažkej hypertenzie sa spolu s prijatím vhodných symptomatických opatrení musí osvetľovanie červeným svetlom prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

S metylaminolevulinátom sa neuskutočnili žiadne zvláštne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní metylaminolevulinátu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Používanie Metvixu sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu .

Laktácia

Množstvo metylaminolevulinátu/metabolitov vylúčených do materského mlieka po topickom podaní Metvixu nie je známe. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku je potrebné rozhodnúť, či sa ukončí dojčenie, alebo sa ukončí/nepoužije liečba Metvixom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Liečba Metvixom s použitím červeného svetla pri AK, BCC a Bowenovej chorobe

a) Súhrn bezpečnostného profilu: Približne u 60 % pacientov sa vyskytli reakcie lokalizované na liečené miesto, ktoré sú zapríčinené toxickým účinkom fotodynamickej terapie (fototoxicita) alebo prípravou lézie.

Najčastejšími príznakmi sú pocity bolesti a pálenia na koži, poväčšine začínajúce počas iluminácie alebo skoro po nej a trvajúce niekoľko hodín, zvyčajne s vymiznutím v deň liečby. Symptómy sú zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti a zriedkavo si môžu vyžadovať predčasné ukončenie iluminácie. Najčastejšie znaky fototoxicity sú erytém a chrasta. Väčšina je miernej až strednej závažnosti a pretrváva počas 1 – 2 týždňov alebo ojedinele dlhšie.

Frekvencia a závažnosť miestnych fototoxických reakcií sa môže zmierniť opakovanou liečbou Metvixom.

b) Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov: Výskyt nežiaducich účinkov v klinických štúdiách na populácii 932 pacientov používajúcich štandardný liečebný režim s červeným svetlom a výskyt nežiaducich udalostí hlásených z dohľadu po uvedení lieku na trh je popísaný v dole uvedenej tabuľke. Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa orgánových tried a frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné frekvenciu odhadnúť) (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: zoznam nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Frekvencia*	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézia, bolesť hlavy
Poruchy oka	Menej časté	Opuch oka, bolesť oka

	Neznáme	Opuch očného viečka
Poruchy ciev	Menej časté	Krvácanie rany
	Neznáme	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Bolesť, pálenie, chrastavenie, erytém kože
	Časté	Infekcia kože, ulcerácia kože, edém kože, opuch kože, pľuzgier, krvácanie kože, svrbenie, olupovanie kože, pocit tepla na koži
	Menej časté	Žihľavka, vyrážka, podráždenie kože, reakcie z fotosenzitivity, hypopigmentácia kože, hyperpigmentácia kože, potničky, dyskomfort kože
	Neznáme	Angioedém, edém tváre (opuch tváre), ekzém v mieste nanosenia, alergická kontaktná dermatitída, pustulózná vyrážka (pustula v mieste nanosenia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Výtok v mieste podania, pocit tepla
	Menej časté	Únava

Štúdiá vykonaná u imunokompromitovaných pacientov po orgánovej transplantácii neidentifikovala žiadny problém bezpečnosti u tejto skupine populácie, nežiaduce účinky sú podobné tým, ktoré sa hlásili u imunokompetentných pacientov.

Liečba Metvixom za denného svetla pri AK

V skúšaní fázy III s Metvixom za denného svetla neboli hlásené žiadne nové nežiaduce udalosti v porovnaní s nežiaducimi účinkami už známymi z liečby červeným svetlom. Terapia Metvix DL-PDT bola v porovnaní s Metvixom c-PDT takmer bezbolestná (pozri časť 5.1).

V dvoch skúšaní fázy III, na ktorých sa spolu zúčastnilo 231 pacientov, boli nežiaduce udalosti spojené s miestom aplikácie hlásené menej často pri terapii Metvixom DL-PDT, než v prípade miest liečených Metvixom c-PDT (45,0 % oproti 60,1 % pacientov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predĺženého času aplikácie a/alebo veľmi vysokej intenzity červeného svetla sa môže zvýšiť závažnosť lokálnych fototoxických reakcií, ako sú erytém, bolesť a pocit pálenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, ATC kód: L01X D03

Mechanizmus účinku

● Liečba Metvixom s použitím červeného svetla pri AK, BCC a Bowenovej chorobe

Porfyríny sa po topickej aplikácii metylaminolevulinátu akumulujú intracelulárne v liečených kožných léziách. Intracelulárne porfyríny (vrátane PpIX) sú fotoaktívne fluorescenčné zložky a na základe svetelnej aktivácie v prítomnosti kyslíka je tvorený singletový kyslík, ktorý spôsobuje poškodenie bunkových štruktúr, predovšetkým mitochondrií. Svetelná aktivácia akumulovaných porfyrínov vedie k fotochemickej reakcii a teda k fototoxicite svetlu vystavených cieľových buniek.

● Liečba Metvixom za denného svetla pri AK

Po topickej aplikácii metylaminolevulinátu sa v liečených kožných léziách intracelulárne tvoria porfyríny. Intracelulárne porfyríny (vrátane PpIX) sú fotoaktívne fluorescentné zlúčeniny a pri ich aktivácii denným svetlom v prítomnosti kyslíka dochádza k tvorbe singletového kyslíka, ktorý poškodzuje bunkové štruktúry, predovšetkým, mitochondrie. Pri použití Metvixu za denného svetla sa počas 2 hodín vystavenia svetlu v cieľových bunkách priebežne tvorí a aktivuje PpIX, čo vedie k trvalému mikro-fototoxickému účinku. V niektorých častiach Európy nemusí byť v zimných mesiacoch dostatok denného svetla na terapiu Metvixom za denného svetla. Fotodynamická terapia Metvixom za denného svetla je v južnej Európe možná po celý rok, v strednej Európe od februára do októbra a v severnej Európe od marca do októbra.

Klinická účinnosť

● Liečba Metvixom za denného svetla pri AK

Účinnosť a bezpečnosť fotodynamickej liečby Metvixom za denného svetla (DL-PDT) sa porovnávala s použitím Metvixu v konvenčnej fotodynamickej terapii (c-PDT) v dvoch randomizovaných, porovnávacích, intra-individuálnych skúšaní zaslepených na strane skúšajúceho, ktoré sa uskutočnili v Austrálii a v Európe a na ktorých sa zúčastnilo spolu 231 pacientov. Pacienti boli liečení Metvixom DL-PDT na jednej strane tváre alebo hlavy a Metvixom c-PDT na druhej strane. Výsledky oboch štúdií fázy III preukázali, že liečba lézií AK Metvixom DL-PDT má podobné (t.j. nie horšie) výsledky ako liečba Metvixom c-PDT (percentuálna zmena od východiskovej hodnoty v počte liečených lézií na stranu hlavy/tváre v 12. týždni po skončení jednej liečby) a je podstatne menej bolestivá.

V austrálskej štúdií bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty v počte mierne veľkých liečených lézií 89,2 % pri DL-PDT a 92,8 % pri c-PDT (95% interval spoľahlivosti strednej hodnoty rozdielu: [-6,8; -0,3] v populácii podľa protokolu). V európskej štúdií bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty v celkovom počte liečených lézií (t.j. mierne aj stredne veľkých) 71,1 % pri DL-PDT a 73,6 % pri c-PDT (95% interval spoľahlivosti strednej hodnoty rozdielu: [-9,5; -2,4] v populácii podľa protokolu).

Liečba Metvixom DL-PDT bola v porovnaní s liečbou c-PDT takmer bezbolestná. Skóre bolestivosti (na 11-stupňovej stupnici od 0 do 10) bolo 0,8 oproti 5,7 ($p < 0,001$) v austrálskej štúdií a 0,7 oproti 4,4 ($p < 0,001$) v európskej štúdií.

V oboch štúdiách bola preukázaná účinnosť prípravku, bez ohľadu na to, či bolo počasie slnečné alebo zamračené.

Miera odpovede lézií zistená v austrálskej štúdií bola pri oboch typoch liečby do vysokej miery udržaná (u pacientov vyšetrených v 24. týždni: 96 % pri DL-PDT a 96,6 % pri c-PDT).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Študovala sa *in vitro* dermálna absorpcia rádioaktívne značeného metylaminolevulinátu aplikovaného na ľudskú kožu. Stredná kumulatívna absorpcia cez ľudskú kožu po 24 hodinách bola 0,26% podanej dávky. Vytvoril sa kožný depozit obsahujúci 4,9% dávky. Neuskutočnili sa žiadne zodpovedajúce štúdie na ľudskej koži poškodenej podobne ako pri aktinickej keratóze a dodatočne zhrubnutom povrchu alebo bez zrohovatenej vrstvy.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2017/01637-ZME
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/03413-ZIB
Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01554-ZIB

U ľudí používajúcich Metvix krém bol v léziách v porovnaní s normálnou kožou dokázaný vyšší stupeň akumulácie porfyrínov. Po 3 hodinovej aplikácii krému a následnej iluminácii nekoherentným svetlom vlnovej dĺžky 570-670 nm s celkovou dávkou svetla 75 J/cm² došlo ku kompletnému vybieleniu, pričom sa hodnoty porfyrínov vrátili na hodnoty pred liečbou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovanej dávky a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri intravenóznom podávaní vysokých dávok metylaminolevulinátu počas gravidity bola v štúdiách na zvieratách preukázaná reprodukčná toxicita. Zistené boli okrem iného účinky na osifikáciu u králikov a mierne predĺženie breživosti u potkanov. Preto by sa metylaminolevulinát nemal u ľudí používať počas tehotenstva. Štúdie karcinogenity s metylaminolevulinátom sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Emulgujúci monostearyl glycerol
Cetylstearylalkohol
Stearoylmakrogol 40
Metylparabén (E 218)
Propylparabén (E 216)
Dinátriumedetát
Glycerol
Biela vazelína
Cholesterol
Izopropylmyristát
Podzemnicový olej
Rafinovaný mandľový olej
Oleoylalkohol
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 15 mesiacov.

28 dní po prvom otvorení nádoby.

6.4 Upozornenia na podmienky a spôsob skladovania

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

6.5 Vlastnosti a zloženie obalu a veľkosť balenia

Hliníková tuba s vnútornou ochrannou glazúrou a latexovou pečaťou. Skrutkovací uzáver z HDPE. Metvix krém sa dodáva v tube obsahujúcej 1g alebo 2 g dermálneho krému. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2017/01637-ZME
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/03413-ZIB
Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01554-ZIB

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galderma International, 92 927 La Défense Cedex, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0259/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. októbra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. februára 2007

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

máj 2017