

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metvix 160 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metvix 160 mg/g crème bevat 160 mg/g methylaminolevulinaat (als hydrochloride) equivalent aan 16,0 % methylaminolevulinaat (als hydrochloride).
Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.
De crème is roomgeel tot lichtgeel van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van dunne of niet-hyperkeratotische en niet-gepigmenteerde actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid waarbij andere behandelingen minder geschikt zijn.

Alleen voor behandeling van een superficiaal en/of nodulair basaalcel carcinoom dat niet geschikt is voor andere beschikbare behandelingen door de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten, zoals laesies in het middengezicht of de oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid, grote laesies of terugkerende laesies.

Behandeling van squameuze cel carcinoom *in situ* (morbus Bowen) als operatieve verwijdering minder geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (inclusief ouderen)

Voor de behandeling van actinische keratose (AK) volstaat één fotodynamische therapie behandelsessie. De behandelde laesies moeten na drie maanden worden geëvalueerd, en zonodig kan dan een tweede behandelsessie volgen.

Voor de behandeling van basaalcel carcinoom (BCC) en morbus Bowen bestaat de therapie uit twee behandelsessies een week na elkaar.

Voordat de Metvix crème wordt aangebracht, moet het oppervlak van de laesie worden voorbereid door schilfers en korstjes te verwijderen en moet het oppervlak van de laesies ruw worden gemaakt. Nodulaire BCC-laesies zijn vaak bedekt met een intacte epidermale keratinelaag die eerst moet worden verwijderd. Het blootgelegde tumormateriaal moet voorzichtig worden verwijderd waarbij moet worden geprobeerd het weefsel buiten de tumorgrenzen niet uit te snijden.

Breng met behulp van een spatel een laag Metvix crème (ongeveer 1 mm dik) op de laesie aan en op 5 tot 10 mm van de omringende normale huid. Bedek het behandelde gebied gedurende 3 uur met een afsluitend verband.

Verwijder het verband, reinig het gebied met fysiologisch zout en stel de laesie daarna meteen bloot aan rood licht met een continu spectrum van 570-670 nm en een totale lichtdosis van 75 J/cm^2 aan het laesieoppervlak. Er mag ook rood licht met een smaller spectrum dat dezelfde activering van opgehoopte porfyrynes geeft, worden gebruikt. De lichtintensiteit aan het laesie-oppervlak mag de 200 mW/cm^2 niet overschrijden.

Er mogen alleen lampen met CE-merk worden gebruikt, uitgerust met de noodzakelijke filters en/of reflecterende spiegels om blootstelling aan hitte, blauw licht en UV-straling te minimaliseren. Het is van belang ervoor te zorgen dat de juiste lichtdosis wordt toegediend. De lichtdosis wordt bepaald door factoren als de afmeting van het lichtveld, de afstand tussen de lamp en het huidoppervlak en de belichtingstijd. Deze factoren variëren per type lamp. Gebruik de lamp volgens de instructies in de gebruiksaanwijzing. Als hiervoor een geschikte detector beschikbaar is, controleer dan de geleverde lichtdosis.

De patiënt en degene die de behandeling uitvoert moeten zich houden aan de veiligheidsinstructies die bij de lichtbron worden geleverd. Tijdens de belichting moeten de patiënt en degene die de behandeling uitvoert een beschermende bril dragen die correspondeert met het lichtspectrum van de lamp.

Gezonde niet-behandelde huid rondom de laesie hoeft tijdens de belichting niet te worden beschermd.

Tijdens dezelfde behandelsessie kunnen meerdere laesies worden behandeld. De laesiereactie moet na drie maanden worden beoordeeld, en het wordt aanbevolen de reactie van BCC-laesies en bij morbus Bowen te bevestigen middels histologisch onderzoek van een biopsie. Bij de beoordeling van de reactie mogen AK, BCC en morbus Bowen laesies waarbij geen volledige reactie is opgetreden eventueel opnieuw worden behandeld. In vervolg hierop wordt aanbevolen morbus Bowen nauwlettend, en zo nodig histologisch, te volgen.

Kinderen en adolescenten:

Er is geen ervaring opgedaan met het behandelen van patiënten beneden de 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen, waaronder arachideolie.

Morphaeaform basaalcel carcinoom.

Porfyrie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Metvix mag alleen worden aangebracht in aanwezigheid van een arts, een verpleegkundige of een andere zorgverlener die ervaren is in het gebruik van fotodynamische therapie met Metvix.

Het gebruik van Metvix tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie 4.6).

Dikke (hyperkeratotische) actinische keratose mag niet met Metvix worden behandeld. Er is geen ervaring met de behandeling met Metvix 160mg/g crème van gepigmenteerde, sterk infiltrerende of genitale laesies. Er is geen ervaring met de behandeling van morbus Bowen laesies die groter zijn dan 40 mm. Evenals bij de behandeling van morbus Bowen met cryotherapie of 5-FU is de grootte van de respons bij grote laesies (> 20 mm) lager dan bij kleinere laesies. Er is geen ervaring met de behandeling van morbus Bowen bij transplantatie-patiënten op immunosuppressieve therapie, en bij patiënten die in het verleden aan arsenicum zijn blootgesteld.

Methylaminolevulinaat kan door contact met de huid sensibilisering veroorzaken. De hulpstof cetostearylalcohol kan lokale huidreacties veroorzaken (zoals contact-dermatitis); methyl- en propylparahydroxybenzoaat (E218, E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Voorafgaand aan de behandeling moet elke UV-therapie worden stopgezet. Als algemene voorzorgsmaatregel moet gedurende een aantal dagen na de behandeling blootstelling aan zonlicht van de behandelde laesies en de omliggende huid worden vermeden.

Direct oogcontact met Metvix crème moet worden vermeden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactie-onderzoeken verricht met methylaminolevulinaat.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van methylaminolevulinaat tijdens de zwangerschap bij de mens zijn geen klinische gegevens bekend. Er is geen onderzoek verricht naar reproductieve

toxiciteit bij dieren. Het gebruik van Metvix tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend hoeveel methylaminolevulinaat via de borstvoeding wordt uitgescheiden na lokale toepassing van Metvix crème. Omdat hier geen klinische ervaring mee is opgedaan, moet de borstvoeding gedurende 48 uur na applicatie van de Metvix crème worden onderbroken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bij 60% tot 80% van de patiënten die deelnamen aan het klinisch onderzoek traden op de plaats van de behandeling bijwerkingen op ten gevolge van de fotodynamische therapie (fototoxiciteit) of van de voorbehandeling van de laesies. De meest frequente bijwerking is een pijnlijk gevoel in de huid, dat in de meeste gevallen mild tot matig van ernst is, maar waarbij in zeldzame gevallen een vroegtijdige beëindiging van de belichting noodzakelijk is. In het algemeen begint dit tijdens de belichting of spoedig daarna en duurt dit enkele uren; meestal verdwijnt het nog dezelfde dag.

Andere frequente symptomen van fototoxiciteit zijn erytheem en oedeem, welke 1 tot 2 weken, en soms langer, kunnen aanhouden. In twee gevallen hielden zij meer dan een jaar aan.

De incidentie van lokale bijwerkingen is weergegeven in onderstaande tabel.

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak (> 1/10)	Pijn of ongemak, omschreven als pijn, brandend gevoel, warm, stekend, prikkend of tintelend gevoel in de huid, erytheem, jeuk, oedeem
	Vaak (> 1/100, < 1/10)	korstvorming, ulceratie, blaarvorming, suppuratie, huidinfectie, vervellen, toedieningsplaatsaandoeningen, bloedende huid, hypo-/hyperpigmentatie
	Soms (>1/1000 <1/100)	Rash, urticaria, eczeem

Soms (< 1 %) voorkomende niet-lokale bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, oogpijn, oogirritatie, vermoeidheid en duizeligheid. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van littekenvorming, waarbij een relatie met de behandeling onzeker was.

Bij herhaaldelijk gebruik nam de frequentie of intensiteit van de lokale fototoxische reactie niet toe.

4.9 Overdosering

Bij een verlengde applicatietijd of een erg hoge lichtintensiteit kan de ernst van lokale fototoxische reacties als erytheem, pijn en een brandend gevoel toenemen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Antineoplasticum, ATC-code: L01X D03

Werkingsmechanisme:

Na plaatselijke applicatie van methylaminolevulinaat neemt het aantal porfyrynes in de behandelde huidlaesie intracellulair toe. De intracellulaire porfyrynes (inclusief PpIX) zijn foto-actieve fluorescerende verbindingen en vormen door lichtactivatie in aanwezigheid van zuurstof vrije zuurstofradicalen die beschadigingen veroorzaken aan de cellulaire compartimenten, met name de mitochondriën. Lichtactivatie van geaccumuleerde porfyrynes leidt tot een fotochemische reactie en daardoor tot fototoxiciteit in de aan licht blootgestelde doelcellen.

De werkzaamheid en veiligheid is onderzocht in 3 tot 6 maanden durend onderzoek naar actinische keratose, tot 12 maanden durend onderzoek naar basaalcel carcinoom en 24 maanden durend onderzoek naar morbus Bowen. Er is slechts beperkt ervaring opgedaan met de werkzaamheid over een langere periode.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is onderzoek gedaan naar de *in vitro* huidresorptie van radioactief gelabeld methylaminolevulinaat toegepast op de humane huid. Na 24 uur was de gemiddelde cumulatieve absorptie door de humane huid 0,26% van de toegediende dosis. Er had zich een huiddepot met 4,9% van de dosis gevormd. Er werd geen corresponderend onderzoek naar humane huid met op actinische-keratoselaesies gelijkende beschadigingen met extra ruw oppervlak of zonder stratum corneum uitgevoerd.

Bij mensen is bij gebruik van Metvix crème een hogere mate van ophoping van porfyrynes in laesies in vergelijking met een normale huid aangetoond. Na een behandeling van 3 uur met de crème, gevolgd door belichting met niet-coherent licht van 570-670 nm golflengte en een totale lichtdosis van 75 J/cm², treedt complete fotobleking op zodra het porfyryneniveau terugkeert naar de waarde van voor de behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinisch onderzoek naar algemene toxiciteit en onderzoek naar genotoxiciteit in de aan- of afwezigheid van fotoactivatie duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Er heeft geen onderzoek met methylaminolevulinaat plaatsgevonden naar carcinogeniciteit of reproductiviteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelf-emulgerend glycerylmonostearaat
Cetostearylalcohol
Poloxyl-40-stearaat
Methylparahydroxybenzoaat
Propylparahydroxybenzoaat
Dinatriumedetaat
Glycerol
Witte zachte paraffine
Cholesterol
Isopropylmyristaat
Arachideolie
Gezuiverde amandelolie
Oleylalcohol
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

1 week na het openen van de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met beschermende binnenlak en een rubberen afsluiting. Schroefdop van HDPE.

Metvix 160 mg/g crème wordt geleverd in een tube van 2 gram.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Belgilux NV
Rijksweg 14
2870 Puurs
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Metvix 160 mg/g crème is in het register ingeschreven onder RVG 31130

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

14 december 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING