

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. Naam van het geneesmiddel

Metvix 160 mg/g crème.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

Voor hulpstoffen, zie rubriek 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 gelaat en op de hoofdhuid wanneer andere behandelingen minder geschikt zijn.

Alleen voor de behandeling van een superficiael en/of nodulair basaalcel carcinoom wanneer andere beschikbare behandelingen niet geschikt zijn omwille van de mogelijk aan de behandeling gerelateerde morbiditeit en slechte cosmetische resultaten zoals: laesies in het midden van het gelaat of op de oren, laesies op door de zon ernstig beschadigde huid, uitgebreide laesies of terugkerende laesies.

Behandeling van squameus cel carcinoom *in situ* (morbus Bowen) wanneer chirurgische excisie minder geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (inclusief ouderen)

Voor de behandeling van actinische keratose (AK) dient 1 behandelsessie met fotodynamische therapie te worden toegediend. Na 3 maand dienen de behandelde laesies te worden geëvalueerd en indien nodig dient een tweede behandelsessie te worden toegediend.

Voor de behandeling van basaalcel carcinoom (BCC) en morbus Bowen dienen 2 behandelsessies te worden toegediend met een interval van 1 week tussen beide sessies.

Voordat Metvix crème wordt aangebracht, dient het letseloppervlak te worden voorbereid door schilfers en korstjes te verwijderen en dient het huidoppervlak van de laesies ruw te worden gemaakt.

Nodulaire BCC-laesies zijn vaak bedekt met een intacte epidermale keratinelaag die eerst dient verwijderd te worden. Het blootgelegde tumormateriaal dient voorzichtig te worden verwijderd waarbij moet worden getracht het weefsel buiten de tumorgrenzen niet uit te snijden.

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

Verwijder het verband, reinig het gebied met fysiologisch serum 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/cm². Er mag ook rood licht worden gebruikt met een smaller spectrum dat dezelfde activering van porfyrynes geeft. De lichtintensiteit aan het laesie-oppervlak mag de 200 mW/cm² 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.

De gezonde niet behandelde huid rondom de laesie hoeft tijdens de belichting niet te worden beschermd.

Tijdens dezelfde behandelsessie kunnen verschillende laesies worden behandeld. De therapeutische reactie van de laesie moet na drie maanden worden beoordeeld en het wordt aanbevolen de reactie van BCC en morbus Bowen laesies te bevestigen, middels een histologisch onderzoek van bioptisch materiaal. Bij deze beoordeling mogen de AK, BCC en morbus Bowen laesies, waarbij geen volledige reactie is opgetreden, opnieuw worden behandeld indien gewenst. Vervolgens wordt aanbevolen de morbus Bowen nauwlettend op te volgen, met histologie indien nodig.

Kinderen en adolescenten:

Er is geen ervaring 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 Bijzondere 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 rubriek 4.6).

Dikke (hyperkeratotische) actinische keratose dient niet met Metvix te worden behandeld. Er is geen ervaring met de behandeling van Metvix crème bij gepigmenteerde of sterk geïnfiltreerde laesies of laesies ter hoogte van de genitaliën. 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 reactie bij grote laesies (> 20 mm diameter) lager dan bij kleine laesies. Er is geen ervaring met de behandeling van morbus Bowen laesies bij transplantatiepatiënten onder immunosuppressieve therapie of bij patiënten die in het verleden aan arsenicum zijn blootgesteld.

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

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.

Contact met de ogen moet vermeden worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met methylaminolevulinaat.

4.6 Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van methylaminolevulinaat tijdens de zwangerschap 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 rubriek 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, dient de borstvoeding na applicatie van de Metvix crème 48 uur te worden uitgesteld

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bij 60% tot 80% van de patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek traden lokale reacties op ter hoogte van de behandelde zijde te wijten aan de toxische effecten van de fotodynamische therapie (fototoxiciteit) of aan de voorbereiding van de laesie. De meest frequente symptomen zijn pijnlijke huidreacties. De ernst van deze reactie is meestal mild tot matig maar in zeldzame gevallen kan dit leiden tot vroegtijdige beëindiging van de belichting. De huidreactie begint meestal bij het starten van de belichting of kort nadien en duurt enkele uren. Meestal verdwijnt deze de dag zelf. Andere, frequent voorkomende symptomen van fototoxiciteit zijn erytheem en oedeem welke 1 of 2 weken aanhouden of in zeldzame gevallen langer. Er zijn 2 gevallen beschreven waarbij deze bijwerking meer dan een jaar heeft geduurd. De mate waarin lokale bijwerkingen kunnen voorkomen, is weergegeven in de tabel hieronder.

Aandoeningen aan huid, haar en nagels	Zeer vaak voorkomend (> 1/10)	Pijn en ongewenste reacties omschreven als pijn, branderig gevoel, warme, stekende, prikkelende en tintelende huid, erytheem, jeuk, oedeem
	Vaak voorkomend (> 1/100, < 1/10)	Korstvorming, ulceratie, blaarvorming, suppuratie, huidinfectie, afschilfering, reacties aan de behandelde zijde, bloedende huid, hypo/hyperpigmentatie
	Zelden voorkomend (>1/1000, <1/100)	Rash, urticaria, eczeem

Zeldzame (< 1%) niet-lokale bijwerkingen zijn: hoofdpijn, nausea, pijn aan het oog, oogirritatie, vermoeidheid en duizeligheid. Er werden geïsoleerde gevallen van littekenvorming gerapporteerd 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 branderig gevoel toenemen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Antineoplasticum, ATC-code: L01X D03

Werkingsmechanisme:

Na topische applicatie van methylaminolevulinaat neemt het aantal porfyrienes in de behandelde huidlaesie intracellulair snel toe. De intracellulaire porfyrienes (inclusief deze van type PpIX) zijn foto-actieve fluorescerende verbindingen en vormen door lichtactivatie in aanwezigheid van zuurstof vrije zuurstofradicalen die beschadiging veroorzaken van de cellulaire compartimenten, met name de mitochondriën. Lichtactivatie van geaccumuleerde porfyrienes 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 bij actinische keratose, 12 maanden durend onderzoek bij basaalcel carcinoom en 24 maanden durend onderzoek voor morbus Bowen. Er is slechts beperkt ervaring opgedaan met de werkzaamheid over een langere periode.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is ook 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 werden geen corresponderende studies op de humane huid uitgevoerd die op actinische-keratoselaesies gelijkende beschadigingen tonen met extra ruw huidoppervlak of zonder stratum corneum.

Bij de mens werd tijdens de behandeling met Metvix crème aangetoond dat de accumulatie van porfyrienes in laesies belangrijker is dan in de gezonde huid. 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/cm^2 , treedt complete fotobleking op zodra het porfyrieneniveau 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 specifiek risico voor mensen. Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniciteit of reproductiviteit met methylaminolevulinaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelf-emulgerende glycerylmonostearaat
Cetostearylalcohol
Poloxyl-40-stearaat
Methylparahydroxybenzoaat
Propylparahydroxybenzoaat
Dinatriumedetaat
Glycerol
Witte vaseline
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 $2 \text{ }^\circ\text{C} - 8 \text{ }^\circ\text{C}$ (in de koelkast).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met beschermende binnenlak en een latex afsluiting. Schroefdoop van hoge-dichtheid-polyethyleen.
Metvix crème wordt geleverd in een tube van 2 gram.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. REGISTRATIEHOUDER

n.v. GALDERMA BELGILUX s.a.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs

8. REGISTRATIENUMMER

1147 IS 40 F 7

9. AFLEVERINGSWIJZE

Op medisch voorschrift

10. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

07/10/2002

11. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de tekst:

30/01/2006

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP:

20/02/2006