

## **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).  
Hulpstoffen zijn o.a.: cetostearylalcohol (40 mg/g), methylparahydroxybenzoaat (E218, 2 mg/g), propylparahydroxybenzoaat (E216, 1 mg/g), arachideolie (30 mg/g)

Voor een volledige lijst van 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  $75 \text{ J/cm}^2$  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  $200 \text{ mW/cm}^2$  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 laesiereacties moeten na drie maanden worden beoordeeld, waarna laesies waarbij geen volledige reactie is opgetreden eventueel opnieuw mogen worden behandeld. Het wordt aanbevolen de reactie van BCC- en morbus Bowen laesies te bevestigen middels histologisch onderzoek van een biopsie. In vervolg hierop wordt aanbevolen BCC en morbus Bowen nauwlettend en langdurig, 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.

Morphaeiform 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, hetgeen kan leiden tot eczeem of allergische contactdermatitis op de plaats waar de crème is aangebracht. De hulpstof cetostearylalcohol kan lokale huidreacties veroorzaken (zoals contactdermatitis); 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 ongeveer 2 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**

- a) Bij ongeveer 60% van de patiënten treden 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 en brandend gevoel in de huid dat in het algemeen begint tijdens de belichting of spoedig daarna en enkele uren aanhoudt en nog dezelfde dag verdwijnt. De ernst van de symptomen is in het algemeen mild to matig en alleen in zeldzame gevallen is een vroegtijdige beëindiging van de belichting noodzakelijk.

De meest frequente symptomen van fototoxiciteit zijn erytheem en korstvorming.

De ernst hiervan is in het algemeen mild to matig en deze symptomen kunnen 1 tot 2 weken, en soms langer, aanhouden.

Bij herhaling van de behandeling met Metvix worden minder vaak en minder ernstige plaatselijke fototoxische reacties gezien.

- b) De incidentie van bijwerkingen in een groep van 932 personen die de standaardbehandeling ondergingen in klinische studies is weergegeven in onderstaande tabel.

Stelsel/orgaanclassen volgens MedDRA	Frequentie*	Bijwerking
--------------------------------------	-------------	------------

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	paraesthesie, hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	gezwollen oog, pijnlijk oog
Bloedvataandoeningen	Soms	wondbloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	pijnlijke huid, branderig gevoel in de huid, korstvorming, erytheem
	Vaak	huidinfecties, huidzweren, huidoedeem, gezwollen huid, blaarvorming, huidbloeding, pruritis, vervelling, warme huid
	Soms	urticaria, rash, huidirritatie, fotosensitiviteitsreacties, hypopigmentatie of hyperpigmentatie van de huid, miliaria, huidklachten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	afscheiding op de toedieningsplaats, heet gevoel
	Soms	vermoeidheid
<p>* <b>Zeer vaak</b> optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij <math>\geq 1/10</math> patiënten.  <b>Vaak</b> optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij <math>\geq 1/100</math> en <math>&lt; 1/10</math> patiënten.  <b>Soms</b> optredende bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij <math>\geq 1/1000</math> en <math>\leq 1/100</math> patiënten.  Alleen bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij meer dan twee patiënten die deelnamen aan de klinische studies zijn vermeld.</p>		

In post-marketing rapportages is het optreden van eczeem en allergische contactdermatitis op de plaats waar de crème is aangebracht gemeld. In de meeste gevallen was de plaats waar deze bijwerkingen optraden beperkt tot het behandelde gebied, en waren de bijwerkingen niet ernstig van aard. In zeldzame gevallen traden erytheem en zwellingen ook elders op.

Uit een studie die is uitgevoerd met immuungecompromiteerde patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan kwamen geen veiligheidsrisico's in deze populatie aan het licht. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat gerapporteerd in studies met immunocompetente patiënten.

#### 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.

### 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/cm<sup>2</sup>, 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 (E218)  
Propylparahydroxybenzoaat (E216)  
Dinatriumedetaat  
Glycerol  
Witte zachte paraffine  
Cholesterol  
Isopropylmyristaat  
Arachideolie  
Gezuiverde amandelolie  
Oleylalcohol  
Gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 18 maanden.

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 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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 / 15 juni 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 6.3: 29 juli 2008