

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metvix 160 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Metvix bevat cetostearylalcohol (40mg/g), methylparahydroxybenzoaat (E218, 2 mg/g), propylparahydroxybenzoaat (E216, 1 mg/g) en arachideolie (30 mg/g).

Voor de volledige lijst van 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 huid.

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: letsels in het midden van het gelaat of op de oren, letsels op door de zon ernstig beschadigde huid, uitgebreide letsels of terugkerende letsels.

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

Metvix is geïndiceerd bij volwassenen boven de 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief de oudere populatie)

AK, BCC en Morbus Bowen met rood licht

Voor de behandeling van actinische keratose (AK) dient 1 behandelsessie met fotodynamische therapie te worden toegediend. Na 3 maanden dienen de behandelde letsels te worden geëvalueerd en indien de respons onvolledig is kan een tweede behandelsessie 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 wordt aangebracht, dient het letseloppervlak te worden voorbereid door schilfers en korstjes te verwijderen en dient het huidoppervlak van de letsels ruw te worden gemaakt.

Nodulaire BCC-letsels 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.

AK met daglicht

De behandeling met daglicht kan worden gebruikt om milde tot matige AK letsels te behandelen. Eén behandeling dient te worden toegediend. Na 3 maanden dienen de behandelde letsels te worden geëvalueerd en indien de respons onvolledig is kan een tweede behandelsessie worden toegediend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Metvix bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Behandeling van AK letsels of actinische veldveranderingen, BCC en Morbus Bowen met een lamp met rood licht

- a) *Voorbereiding van de letsels:* Schilfers en korstjes moeten verwijderd worden en het huidoppervlak moet ruw worden gemaakt vooraleer een laag Metvix wordt aangebracht op de letsels. Breng met behulp van een spatel een laag Metvix (ongeveer 1 mm dik) aan op het letselgebied (voor actinische veldveranderingen tot ongeveer 20cm²) en op ongeveer 5 tot 10 mm van het omringende gebied. Bedek het behandelde gebied gedurende 3 uur met een occlusief verband. Verwijder het verband, reinig het gebied met fysiologisch serum.
- b) *Belichting:* Onmiddellijk na het schoonmaken van de letsels, wordt het volledige behandel gebied belicht met een bron van rood licht, oftewel met een smal spectrum rond 630 nm en een lichtdosis van ongeveer 37 J/ cm² of een breder en continu spectrum binnen een range van 570 en 670 nm met een totale lichtdosis van ongeveer 75 J/cm². De lichtintensiteit aan het letseloppervlak 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 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 het letsel hoeft tijdens de belichting niet te worden beschermd. Tijdens dezelfde behandelingsessie kunnen verschillende letsels worden behandeld.

De reacties van de letsels op de behandeling moeten na drie maanden worden beoordeeld, en bij deze beoordeling mogen letsels waarbij geen volledige reactie is opgetreden, indien gewenst, opnieuw worden behandeld. Het wordt aanbevolen de reactie van BCC en Morbus Bowen letsels te bevestigen middels een histologisch onderzoek van bioptisch materiaal. Vervolgens wordt aanbevolen BCC en Morbus Bowen langdurig nauwlettend op te volgen, met histologie indien nodig.

Behandeling van AK letsels en/of actinische veldveranderingen met natuurlijk daglicht:

a) *Overwegingen vóór de behandeling:*



Metvix behandeling met natuurlijk daglicht kan worden gebruikt indien de temperaturomstandigheden geschikt zijn om 2 uur aangenaam buiten te kunnen blijven. Bij regenachtig weer of als het weer dreigt regenachtig te worden, dient Metvix behandeling met natuurlijk daglicht niet te worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

b) *Vorbereiding van de letsels:* Een zonbeschermingsmiddel dient te worden aangebracht, zie rubriek 4.4. Zodra het zonbeschermingsmiddel is opgedroogd, dienen schilfers en korstjes te worden verwijderd en dient het huidoppervlak ruw te worden gemaakt voordat een dunne laag Metvix wordt aangebracht op de letsel(s) of actinische veldveranderingen. Occlusie is niet nodig.

c) *Belichting gebruik makende van daglicht:* Na het aanbrengen van Metvix dienen patiënten uiterlijk 30 minuten later naar buiten te gaan om overmatige accumulatie van protoporfyrine IX te voorkomen. Dit zou leiden tot meer pijn bij blootstelling aan het licht. Om de pijn te beperken en te zorgen voor een maximale werkzaamheid dient de patiënt onafgebroken 2 uur buiten te blijven in vol natuurlijk daglicht en te vermijden om naar binnen te gaan. Op zonnige dagen, kan de patiënt de schaduw opzoeken als de patiënt zich ongemakkelijk voelt in direct zonlicht. Na een blootstelling van 2 uur, dient Metvix te worden afgewassen.

Meerdere letsels kunnen behandeld worden tijdens eenzelfde behandelingsessie.

De reacties van de letsels op de behandeling moeten na drie maanden worden beoordeeld, en bij deze beoordeling mogen letsels waarbij geen volledige reactie is opgetreden, indien gewenst, opnieuw worden behandeld.

Behandeling van AK letsels en/of actinische veldveranderingen gebruik makende van een artificieel daglicht toestel:

- a) *Vorbereiding van de letsels:* Schilfers en korstjes dienen verwijderd te worden en het huidoppervlak dient ruw te worden gemaakt voordat een dunne laag Metvix wordt aangebracht op de te behandelen gebieden. Occlusie is niet nodig. Een zonbeschermingsmiddel is niet nodig aangezien de patiënten niet worden blootgesteld aan ultraviolet licht.
- b) *Belichting gebruikmakende van artificieel daglicht voor de behandeling van AK:* Na het aanbrengen van Metvix dienen te letsels uiterlijk 30 minuten later belicht te worden om overmatige accumulatie van protoporfyrine IX te voorkomen. Dit zou leiden tot meer pijn bij blootstelling aan het licht. Om de pijn te beperken en te zorgen voor een maximale werkzaamheid dient de patiënt in een comfortabele houding onafgebroken 2 uur blootgesteld te worden aan artificieel daglicht. Na een blootstelling van 2 uur, dient Metvix te worden afgewassen. Er mogen alleen lampen met CE-mark worden gebruikt. De lampen moeten een continu lightspectrum hebben van ~ 400-750 nm en een lichtsterkte van meer dan 12.000 lux aan het letseloppervlak. Het is belangrijk om te verzekeren dat de correcte lichtdosis wordt toegediend. De lichtdosis wordt bepaald door factoren zoals lichtsterkte (of een equivalent), 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. De patiënt en degene die de behandeling uitvoert, moeten zich houden aan de veiligheidsinstructies die bij de lichtbron worden geleverd. De gezonde niet behandelde huid rondom het letsel hoeft tijdens de belichting niet te worden beschermd. Tijdens dezelfde behandelsessie kunnen verschillende letsels worden behandeld.

De reacties van de letsels op de behandeling moeten na drie maanden worden beoordeeld, en bij deze beoordeling mogen letsels waarbij geen volledige reactie is opgetreden, indien gewenst, opnieuw worden behandeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, waaronder arachideolie, of voor pinda's of soja
Morphaeaform basaalcel carcinoom.
Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Metvix vereist specifieke kennis over fotodynamische therapie omdat het gebruik van een lamp met rood licht of een lamp met artificieel daglicht nodig kan zijn. Metvix dient daarom te worden aangebracht in aanwezigheid van een arts, een verpleegkundige of een andere zorgverlener die ervaren is in het gebruik van fotodynamische therapie.

Wanneer Metvix met natuurlijk daglicht wordt gebruikt, dient een zonbeschermingsmiddel te worden aangebracht op alle gebieden blootgesteld aan daglicht, waaronder de te behandelen gebieden, voorafgaand aan de letsel voorbereiding. Het gebruikte zonbeschermingsmiddel dient voldoende bescherming te bieden (SPF30 of hoger) en dient geen fysieke filters te bevatten (zoals titaniumdioxide, zinkoxide en ijzeroxide) omdat deze de absorptie van zichtbaar licht tegenhouden. Dit kan een impact hebben op de werkzaamheid. Alleen zonbeschermingsmiddelen met chemische filters dienen te worden gebruikt bij daglicht behandeling.

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 bij gepigmenteerde of sterk geïnfiltreerde letsels of letsels ter hoogte van de genitaliën. Er is geen ervaring met de behandeling van Morbus Bowen letsels 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 letsels (> 20 mm diameter) lager dan bij kleine letsels. Er is beperkte ervaring (post-autorisatie) met het behandelen van actinische keratosen en morbus Bowen bij transplantatie-patiënten op immunosuppressieve therapie. Het wordt aanbevolen om deze patiënten nauwkeurig te monitoren en zo nodig nogmaals te behandelen. Er is geen ervaring met het behandelen van morbus Bowen bij patiënten die in het verleden aan arsenicum zijn blootgesteld.

Methylaminolevulinaat kan bij contact met de huid overgevoeligheid veroorzaken wat resulteert in angio-oedeem, eczeem en allergische contactdermatitis op de behandlungsplaats. De hulpstof cetostearylalcohol kan lokale huidreacties veroorzaken (zoals contactdermatitis); methyl- en propylparahydroxybenzoesaat (E218, E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Voorafgaand aan de behandeling moet elke UV-therapie worden stopgezet. Als algemene voorzorgsmaatregel moet gedurende een tweetal dagen na de behandeling blootstelling aan zonlicht van de behandelde letsels en de omliggende huid worden vermeden. Contact met de ogen moet vermeden worden. Metvix crème mag niet worden aangebracht op de oogleden en de slijmvliezen.

Pijn gedurende belichting met rood licht kan een verhoogde bloeddruk induceren. Het wordt daarom aanbevolen de bloeddruk bij alle patiënten voorafgaand aan behandeling met rood licht te meten. Indien hevige pijn optreedt tijdens behandeling met rood licht, dient de bloeddruk te worden gecheckt. In geval van ernstige hypertensie dient de belichting met rood licht te worden afgebroken in aanvulling op het nemen van passende symptomatische maatregelen.

Conventionele fotodynamische therapie (PDT) met een rode lamp kan in zeer zeldzame gevallen een stimulerende factor zijn voor voorbijgaande algemene amnesie. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, kan stress en pijn geassocieerd met de belichting met de lamp het risico op voorbijgaande amnesie verhogen. Als tekenen van verwarring of desoriëntatie worden waargenomen, moet PDT onmiddellijk worden stopgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van methylaminolevulinaat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Metvix tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken, wordt niet aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of methylaminolevulinaat/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen betreft het beëindigen van de borstvoeding of het beëindigen/afzien van de behandeling met Metvix, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw moeten worden afgewogen.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Metvix met rood licht bij AK, BCC en Morbus Bowen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Bij ongeveer 60% van de patiënten treden lokale reacties op ter hoogte van de behandelde plaats. Deze zijn te wijten aan de toxische effecten van de fotodynamische therapie (fototoxiciteit) of aan de voorbereiding van het letsel.

De meest frequente symptomen zijn een pijnlijke huid en branderig gevoel in de huid, meestal tijdens de belichting of kort daarna. Dit duurt enkele uren en verdwijnt nog de dag van behandeling. De symptomen zijn doorgaans mild of matig ernstig en vereisen zelden vroegtijdige stopzetting van de belichting. De meest frequente symptomen van fototoxiciteit zijn erytheem en korstvorming. Deze zijn meestal mild of matig ernstig en houden 1 tot 2 weken aan, of in zeldzame gevallen langer.

Lokale fototoxische reacties kunnen verminderen in frequentie en ernst bij herhaalde behandeling met Metvix.

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De incidentie van de bijwerkingen afkomstig van 932 patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek volgens een standaard behandelingsschema met rood licht en van

bijwerkingen gemeld bij de post marketing surveillance, is weergegeven in de onderstaande tabel.

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) (zie Tabel 1).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, hoofdpijn
	Niet bekend	Voorbijgaande algemene amnesie (inclusief verwardheid en desoriëntatie)
Oogaandoeningen	Soms	Gezwellen ogen, pijnlijke ogen
	Niet bekend	Ooglidoedeem
Bloedvataandoeningen	Soms	Wond hemorragie
	Niet bekend	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Pijnlijke huid, branderig gevoel in de huid, korstvorming, erytheem
	Vaak	Huidinfectie, huidulcus, huidoedeem, gezwollen huid, blaarvorming, huid hemorragie, pruritus, exfoliatie, warme huid
	Soms	Urticaria, rash, huidirritatie, lichtgevoeligheidsreactie, hypopigmentatie, hyperpigmentatie, warmte rash, last ter hoogte van de huid
	Niet bekend	Andio-oedeem, gezichtsoedeem (zwellen van het gezicht), eczeem op de applicatieplaats, allergische contactdermatitis, pustuleuze uitslag (pustels op de applicatieplaats)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Afscheiding op de toedieningsplaats, warmtegevoel
	Soms	Vermoeidheid

Metvix met daglicht bij AK

Er zijn geen nieuwe lokale bijwerkingen gemeld gedurende de twee fase III Metvix daglicht studies ten opzichte van de al bekende lokale bijwerkingen met Metvix rood licht. Metvix DL-PDT was vrijwel pijnloos in vergelijking met Metvix c-PDT (zie rubriek 5.1). Gedurende de twee fase III studies met in totaal 231 patiënten, werden lokale gerelateerde bijwerkingen minder vaak gemeld voor Metvix DL-PDT

behandelde kanten dan met c-PDT behandelde kanten (respectievelijk bij 45,0% en 60,1% van de proefpersonen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij een verlengde applicatietijd en/of een erg hoge rode 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:

- Metvix met rood licht bij AK, BCC en Morbus Bowen

Na topische applicatie van methylaminolevulinaat neemt het aantal porfyrynes in de behandelde huidletsels intracellulair toe. De intracellulaire porfyrynes (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 porfyrynes leidt tot een fotochemische reactie en daardoor tot fototoxiciteit in de aan licht blootgestelde doelcellen.

- Metvix met daglicht bij AK

Na topische applicatie van methylaminolevulinaat worden porfyrynes intracellulair aangemaakt in de behandelde huidletsels. De intracellulaire porfyrynes (inclusief deze van type PpIX) zijn foto-actieve fluorescerende verbindingen en vormen door daglicht activatie in aanwezigheid van zuurstof vrije zuurstofradicalen die beschadiging veroorzaken van de cellulaire compartimenten, met name de mitochondriën. Wanneer Metvix wordt gebruikt met daglicht, wordt PpIX voortdurend geproduceerd en geactiveerd in de doelcellen tijdens de 2 uur durende blootstelling aan daglicht. Hierdoor ontstaat een constant micro-fototoxisch effect. In bepaalde gebieden van Europa kan het natuurlijk daglicht gedurende de wintermaanden niet voldoende zijn voor Metvix daglicht behandeling. Metvix natuurlijk daglicht fotodynamische therapie is gedurende het hele jaar mogelijk in Zuid Europa, van februari tot oktober in midden

Europa, en van maart tot oktober in Noord Europa. Metvix fotodynamische therapie met een lamp met artificieel daglicht is mogelijk gedurende het hele jaar zonder enige beperking.

Klinische werkzaamheid:

- Metvix met daglicht bij AK

De werkzaamheid en veiligheid van Metvix daglicht fotodynamische therapie (DL-PDT) zijn vergeleken met Metvix conventionele fotodynamische therapie (c-PDT) in twee gerandomiseerde, onderzoeker geblindeerde, vergelijkende, intra-individuele klinische studies die verricht zijn in Australië en Europa met in totaal 231 patiënten. Patiënten werden aan één kant van het gezicht of de hoofdhuid met Metvix DL-PDT behandeld en aan de andere, contralaterale kant met Metvix c-PDT.

De resultaten van beide fase III studies toonden aan dat Metvix DL-PDT vergelijkbaar (niet inferieur) is met Metvix c-PDT in het behandelen van AK letsels (percentage verandering van het uitgangspunt in het aantal letsels per kant 12 weken na één behandeling) en is significant minder pijnlijk.

In de Australische studie was het percentage van verandering in het aantal milde behandelde letsels 89,2% versus 92,8% respectievelijk voor DL-PDT en c-PDT (95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde verschil in behandeling: [-6,8; -0,3], per protocol populatie). In de Europese studie was het percentage van verandering in het totale aantal (milde en matige) behandelde letsels 70,1% versus 73,6% respectievelijk voor DL-PDT en c-PDT (95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde verschil in behandeling: [-9,5; 2,4], per protocol populatie).

Metvix DL-PDT was vrijwel pijnloos in vergelijking met Metvix c-PDT, met een pijn score (op een 11-puntige schaal lopend van 0 tot 10) van 0,8 versus 5,7 ($p < 0,001$) in de Australische studie en van 0,7 versus 4,4 ($p < 0,001$) in de Europese studie.

Ongeacht of het zonnig of bewolkt was, werd de werkzaamheid in beide studies aangetoond. Het behoud van het letsel responspercentage onderzocht in de Australische studie was hoog bij beide behandelingen voor patiënten die op week 24 geëvalueerd werden (96% voor DL-PDT en 96,6% voor c-PDT).

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-keratoseletsels 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 porfyrynes in letsels 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 porfyryneniveau terugkeert naar de waarde van voor de behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Bij het middels IV toedienen van hoge doses methylaminolevulinaat tijdens de dracht, toonden onderzoeken in dieren reproductietoxiciteit. Bevindingen bestonden uit effecten op de botvorming bij konijnen en een iets langere draagtijd bij ratten. Methylaminolevulinaat zou daarom moeten worden vermeden tijdens zwangerschap van mensen. Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniciteit met methylaminolevulinaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelf-emulgerende 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: 15 maanden

3 maanden na het openen van de tube.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

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 1 of 2 gram.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgroottes in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

BE240362

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/
VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning:	07/10/2002
Datum van laatste verlenging:	21/07/2006

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum van de tekst: 05/2024