Luxerm 160 mg/g Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Luxerm enthält 160 mg/g Methyl aminolevulinat (als Hydrochlorid), entsprechend 16,0 % Methyl aminolevulinat (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Luxerm enthält Cetylstearylalkohol (40 mg/g), Methyl-4-hydroxybenzoat (E218; 2 mg/g), Propyl-4-hydroxybenzoat (E216; 1 mg/g) und Erdnussöl (30 mg/g).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme.

Die Farbe ist cremefarben bis blassgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen (AKs) auf Gesicht und Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden.

Luxerm wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Personen)

Zur Behandlung leichter oder mittelschwerer AKswird eine Anwendung der photodynamischen Tageslichttherapie durchgeführt. Die behandelten Läsionen müssen nach drei Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Behandlung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Luxerm bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Luxerm kann angewendet werden, wenn die Temperaturbedingungen einen 2-stündigen Aufenthalt im Freien erlauben. Wenn es regnet oder Regen aller Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten ist, ist Luxerm nicht anzuwenden

Sonnenschutzmittel auftragen, siehe bitte Abschnitt 4.4. Sobald das Sonnenschutzmittel getrocknet ist, werden Schuppen und Krusten entfernt und die Hautoberfläche vor dem Auftragen einer dünnen Schicht Luxerm auf die Behandlungsbereiche aufgeraut. Ein Okklusivverband ist nicht erforderlich.

Direkt oder höchstens 30 Minuten nach der Applikation von Luxerm soll der Patient ins Freie gehen, um eine exzessive Akkumulation von Protoporphyrin IX zu vermeiden, die zu stärkeren Schmerzen bei Lichtexposition führen würde. Um die Schmerzen zu minimieren und eine maximale Wirksamkeit zu gewährleisten, soll der Patient dann 2 Stunden ununterbrochen bei vollem Tageslicht im Freien bleiben und möglichst nicht nach drinnen gehen. Fühlt der Patient sich an sonnigen Tagen in direktem Sonnenlicht nicht wohl, kann er zeitweise im Schatten Schutz suchen. Nach der 2-stündigen Expositionsphase wird Luxerm abgewaschen.

Während einer Anwendung können mehrere Läsionen gleichzeitig behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile einschließlich Erdnussöl sowie gegen Erdnuss oder Soja.

Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Vorbereitung der Läsion muss auf alle dem Tageslicht ausgesetzten Bereiche einschließlich der Behandlungsbereiche ein Sonnenschutzmittel aufgetragen werden. Das Sonnenschutzmittel mussausreichenden Lichtschutz bieten (SPF 30 oder höher) und darf keine physikalischen Filter (z.B. Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid) enthalten, da diese die Absorption von sichtbarem Licht verhindern, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Es dürfen nur Sonnenschutzmittel mit chemischen Filtern verwendet werden.

Die Behandlung mit Luxerm während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Dicke (hyperkeratotische) aktinische Keratosen dürfen nicht mit Luxerm behandelt werden. Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von pigmentierten, stark infiltrierenden oder im Genitalbereich lokalisierten Läsionen mit Luxerm vor.

Methyl aminolevulinat kann bei Hautkontakt eine Sensibilisierung verursachen, die zu einem Angioödem, zu einem Ekzem an der Applikationsstelle oder zu einer allergischen Kontaktdermatitis führt. Der sonstige Bestandteil Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) können allergische Reaktionen (möglicherweise verzögert) verursachen.

Sämtliche UV-Therapien sind vor der Behandlung einzustellen. Als generelle Vorsichtsmaßnahme dürfen die behandelten Läsionen sowie die umgebende Haut nach der Behandlung für etwa 2 Tage nicht der Sonne ausgesetzt werden.

Direkter Kontakt der Augen mit Luxerm ist zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Methyl aminolevulinat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Luxerm während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methyl aminolevulinat Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Luxerm verzichtet werden soll / die Behandlung mit Luxerm zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der photodynamischen Therapie bei Tageslicht (DL-PDT) mit Methyl aminolevulinat (MAL) wurde in zwei randomisierten, für den Prüfarzt verblindeten, intraindividuellen Vergleichsstudien, die in Australien und Europa durchgeführt wurden und an denen insgesamt 231 Patienten teilnahmen, mit der Sicherheit der konventionellen photodynamischen Therapie unter Verwendung von Rotlicht (c-PDT) verglichen. Die Patienten wurden auf der einen Seite des Gesichts oder der Kopfhaut mit der MALDL-PDT und auf der kontralateralen Seite mit der MALc-PDT gegen aktinischen Keratosen behandelt. In diesen zwei Phase-III-Studien wurde, verglichen mit den unter MALc-PDT bereits bekannten lokalen Nebenwirkungen, über keine neuen lokalen Nebenwirkungen berichtet. Die Luxerm DL-PDT war im Vergleich zur MAL c-PDT fast schmerzlos (siehe Abschnitt 5.1).

In den zwei Phase-III-Studien wurde auf den mit Luxerm DL-PDT behandelten Seiten seltener über lokale Nebenwirkungen berichtet als auf den mit MALc-PDT behandelten Seiten (45 % bzw. 60,1 % der Probanden).

Luxerm ist ausschließlich zur Behandlung von aktinischen Keratosen (AKs) angezeigt. MAL c-PDT wird zur Behandlung von AK, Basaliom (BCC) und Morbus Bowen angewendet und im Folgenden wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei diesen 3 Anwendungsgebieten aufgelistet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen mit MAL c-PDT: Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in einer klinischen Studie mit 932 Patienten mit AKs, BCC und Morbus Bowen, die nach Standardregime mit Rotlicht behandelt wurden, sowie die nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unterteilt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von MAL c-PDT (unter Verwendung von Rotlicht)

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Schwellung des Auges Augenschmerzen
	Nicht bekannt	Augenlidödeme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Wundhämorrhagie
	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Schmerzen Brennen Krustenbildung Erythem
	Häufig	Infektion Geschwürbildung Ödem Schwellung Blasen

		Bluten der Haut Pruritus Hautabschälung Hauterwärmung
	Gelegentlich	Urtikaria Exanthem Hautreizung photosensitive Reaktionen Hypo-/Hyperpigmentierung Hitzeausschlag störendes Hautgefühl
	Nicht bekannt	Angioödeme, Gesichtsödeme (geschwollenes Gesicht) Ekzeme an der Applikationsstelle allergische Kontaktdermatitis pustulöses Exanthem (Pustel an der Applikationsstelle)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Behandlungsstelle Wärmeempfindung
	Gelegentlich	Fatigue

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Der Schweregrad von lokalen phototoxischen Reaktionen, wie Erythem, Schmerzen und brennendes Gefühl, kann mit verlängerter Anwendungszeit zunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastischer Wirkstoff
ATC-Code: L01XD03

Wirkmechanismus

Nach topischer Anwendung von Methyl aminolevulinat werden intrazellulär in den behandelten Hautläsionen Porphyrine gebildet. Die intrazellulären Porphyrine (einschließlich PpIX) sind photoaktive, fluoreszierende Verbindungen und bei Tageslichtaktivierung unter Sauerstoffeinwirkung wird Singulett-Sauerstoff gebildet, der die zellulären Bestandteile, insbesondere die Mitochondrien, schädigt. Während der 2-stündigen Tageslichtexposition wird in den Zielzellen kontinuierlich PpIX gebildet und aktiviert, wodurch eine konstante mikrophototoxische Wirkung entsteht. Das Tageslicht kann in bestimmten Gebieten Europas in den Wintermonaten für die Behandlung mit Luxerm nicht ausreichen. Die Therapie mit Luxerm kann in Südeuropa das ganze Jahr hindurch, in Mitteleuropa von Februar bis Oktober und in Nordeuropa von März bis Oktober durchgeführt werden.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der photodynamischen Therapie bei Tageslicht (DL-PDT) mit Methyl aminolevulinat (MAL) wurde in zwei randomisierten, für den Prüfarzt verblindeten, intraindividuellen Vergleichsstudien, die in Australien und Europa durchgeführt wurden und an denen insgesamt 231 Patienten teilnahmen, mit der Wirksamkeit und Sicherheit der konventionellen photodynamischen Therapie unter Verwendung von Rotlicht (c-PDT) verglichen. Die Patienten wurden auf der einen Seite des Gesichts oder der Kopfhaut mit der MAL DL-PDT und auf der kontralateralen Seite mit der MAL c-PDT behandelt.

Die Ergebnisse beider Phase-III-Studien zeigten, dass die MAL DL-PDT bei der Behandlung von AK-Läsionen ähnlich wirksam (nicht unterlegen) ist wie die MAL c-PDT (auf Basis der prozentualen Veränderung der Anzahl der behandelten Läsionen pro Seite gegenüber dem Ausgangswert 12 Wochen nach einer Behandlung) und signifikant weniger Schmerzen hervorruft.

In der australischen Studie betrug der Prozentsatz der Veränderung der Anzahl der behandelten leichten Läsionen gegenüber dem Ausgangswert bei der DL-PDT 89,2 % im Vergleich zu 92,8 % bei der c-PDT (95%-KI der mittleren Behandlungsdifferenz: [-6,8; -0,3] pro Protokollpopulation). In der europäischen Studie lag der Prozentsatz der Veränderung der Anzahl aller behandelten Läsionen (leichte und mittelschwere) ge-

genüber dem Ausgangswert bei der DL-PDT bei 70,1 % im Vergleich zu 73,6 % bei der c-PDT (95%-KI der mittleren Behandlungsdifferenz: [-9,5; 2,4] pro Protokollpopulation).
Die MAL DL-PDT war im Vergleich zur MAL c-PDT fast schmerzlos. Der Schmerzscore (auf einer 11-Punkte-Skala von 0 bis 10) betrug in der australischen Studie 0,8 versus 5,7 ($p < 0,001$) und in der europäischen Studie 0,7 versus 4,4 ($p < 0,001$).
In beiden Studien wurde die Wirksamkeit unabhängig davon gezeigt, ob das Wetter sonnig oder bewölkt war.
Die in der australischen Studie beurteilte Aufrechterhaltungsrate des Ansprechens der Läsionen war nach beiden Therapien bei den Patienten, die sich in Woche 24 vorstellten, hoch (96 % für die DL-PDT und 96,6 % für die c-PDT).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In vitro wurde die dermale Absorption von auf die menschliche Haut aufgebrachtem radiomarkiertem Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) untersucht. Nach 24 Stunden betrug die mittlere kumulative Absorption durch die menschliche Haut 0,26 % der angewendeten Dosis. Es wurde ein Hautdepot mit 4,9 % der Dosis gebildet. Es wurden keine entsprechenden Studien an menschlicher Haut mit Schäden ähnlich den Läsionen durch aktinische Keratose und zusätzlich aufgerauter Oberfläche oder ohne Stratum corneum durchgeführt.
Bei Menschen wurde mit MAL Creme ein im Vergleich zu normaler Haut höherer Grad an Akkumulation von Porphyrinen in den Läsionen gezeigt. Bei Anwendung von Luxerm tritt während der 2-stündigen Tageslicht-exposition ein kontinuierliches Photobleaching ein (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn Methyl aminolevulinat während der Gestation intravenös in hohen Dosen verabreicht wurde. Die Befunde umfassten Auswirkungen auf die Ossifikation bei Kaninchen sowie eine etwas längere Gestationsdauer bei Ratten. Deshalb soll eine Anwendung von Methyl aminolevulinat beim Menschen während der Schwangerschaft vermieden werden. Studien zur Karzinogenität wurden mit Methyl aminolevulinat nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Selbstemulgierendes Glycerolmonostearat
Cetylstearylalkohol
Macrogolstearat 2000
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)
Natriumedetat
Glycerol
Weißes Vaselin
Cholesterol
Isopropylmyristat
Erdnussöl
Raffiniertes Mandelöl
Oleylalkohol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 15 Monate.
Nach Anbruch des Behältnisses: 1 Woche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit innerer Lackschutzschicht und einem Latexverschluss. Schraubverschluss aus HDPE.
Luxerm Creme ist in einer Tube mit 2 g Creme erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Galderma International
Tour Europlaza 20 Avenue Andre Prothin
La Defense 4
92927 La Defence Cedex
Frankreich

8. Zulassungsnummer
136910
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
7. Juli 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten