

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metvix® 160 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metvix enthält 160 mg/g Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) (als Hydrochlorid), entsprechend 16,0 % Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Metvix enthält Cetylstearylalkohol (40 mg/g), Methyl (4-hydroxybenzoat) (E 218; 2 mg/g), Propyl (4-hydroxybenzoat) (E 216; 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 auf Gesicht oder Kopfhaut.

Nur zur Behandlung von oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen, für deren Behandlung andere verfügbare Therapien aufgrund der möglichen Morbidität im Zusammenhang mit der Behandlung und der geringen kosmetischen Ergebnisse nicht geeignet scheinen, wie etwa Läsionen im mittleren Gesichtsbereich oder an den Ohren, Läsionen auf schwer sonnengeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen.

Zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen), wenn eine chirurgische Entfernung als weniger geeignet angesehen wird.

Metvix wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene**

(einschließlich älterer Personen)

AK, BCC und Morbus Bowen unter Verwendung von Rotlicht

Zur Behandlung der Aktinischen Keratose (AK) sollte eine photodynamische Therapie-Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden. Zur Behandlung des Basalioms (BCC) oder des Morbus Bowen sollten zwei Sitzungen im Abstand von einer Woche durchgeführt werden. Vor der Anwendung von Metvix muss die Oberfläche der Läsionen vorbereitet werden, indem sie angeraut wird und Schuppen und Krusten entfernt werden. Noduläre BCC-Läsionen sind häufig von einer intakten epidermalen Keratinschicht bedeckt, die entfernt werden sollte. Exponiertes Tumormaterial sollte vorsichtig entfernt werden, ohne dabei über die Tumorränder hinauszugehen.

AK unter Verwendung von Tageslicht

Die Tageslichtbehandlung kann bei leichten bis mittelschweren AK-Läsionen angewendet werden. Es sollte eine Therapie-Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung**Behandlung von Läsionen von AK und/oder Feldkanzerisierung, BCC und Morbus Bowen mit einer Rotlichtlampe**

a) *Vorbereitung der Läsionen:* Schuppen und Krusten sollten entfernt und die Hautoberfläche vor dem Auftragen einer dünnen Schicht Metvix auf die Läsion(en) angeraut werden. Mit Hilfe eines Spatels wird eine (etwa 1 mm dicke) Schicht Metvix auf den Läsionsbereich (für Feldkanzerisierung bis zu ungefähr 20 cm²) und in etwa 5–10 mm darüber hinaus aufgebracht. Dann wird der behandelte Bereich für 3 Stunden mit einem luftdicht schließenden Verband bedeckt. Anschließend wird der Verband entfernt und der Bereich mit Kochsalzlösung gereinigt.

b) *Beleuchtung:* sofort nach Reinigen der Läsionen wird der gesamte Behandlungsbereich mit einer Rotlichtquelle beleuchtet, entweder mit einem engen Spektrum um 630 nm und einer Lichtdosis von ungefähr 37 J/cm² oder einem breiteren und kontinuierlichen Spektrum von 570–670 nm mit einer Lichtdosis von ungefähr 75 J/cm². Die Lichtintensität an der Läsionsoberfläche darf 200 mW/cm² nicht übersteigen. Es dürfen nur Lampen mit dem CE-Prüfsiegel verwendet werden, die mit den notwendigen Filtern und/oder Reflexionsspiegeln zur Minimierung von Wärme-, Blaulicht- und UV-Einstrahlung ausgestattet sind. Es ist darauf zu achten, dass die richtige Lichtdosis verabreicht wird. Die Lichtdosis wird durch Faktoren wie Größe des Lichtfeldes, Abstand zwischen Lampe und Hautoberfläche und Beleuchtungsdauer bestimmt. Diese Faktoren variieren bei den verschiedenen Lampentypen, und die Lampe muss gemäß der Gebrauchsanleitung verwendet werden. Falls eine geeignete Messeinrichtung vorhanden ist, sollte die angewendete Lichtdosis überwacht werden. Patient wie medizinisches Personal müssen die mit der Lichtquelle gelieferten Sicherheitsvorschriften einhalten. Während der Lichtbehandlung sind dem Lichtspektrum der Lampe entsprechende Schutzbrillen zu tragen. Den Läsionsbereich umgebende, gesunde, unbehandelte Haut muss während der Beleuchtung nicht geschützt werden. Während einer Behandlungssitzung können mehrere Läsionen zugleich behandelt werden.

Die Läsionsreaktion sollte nach drei Monaten beurteilt werden, und es wird empfoh-

len, die Reaktion von BCC- und Morbus Bowen-Läsionen durch eine histologische Untersuchung von Biopsie-Material zu überprüfen. Bei der Reaktionsevaluierung können AK-, BCC- und Morbus Bowen-Läsionsstellen, die unvollständige Ansprechreaktionen zeigen, gegebenenfalls erneut behandelt werden. Anschließend wird eine genaue klinische Langzeitbeobachtung des BCC und des Morbus Bowen, wenn notwendig mit histologischen Methoden, empfohlen.

Behandlung von AK**Läsionen und/oder Feldkanzerisierung unter Verwendung von natürlichem Tageslicht****a) Überlegungen vor der Behandlung:**

Metvix kann zur Behandlung unter natürlichem Tageslicht angewendet werden, wenn die Temperaturbedingungen einen 2-stündigen Aufenthalt im Freien erlauben. Wenn es regnet oder Regen aller Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten ist, sollte Metvix zur Behandlung unter Verwendung von natürlichem Tageslicht nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

b) Vorbereitung der Läsionen:

Sonnenschutzmittel auftragen, bitte siehe Abschnitt 4.4. Sobald das Sonnenschutzmittel getrocknet ist, sollten Schuppen und Krusten entfernt und die Hautoberfläche vor dem Auftragen einer dünnen Schicht Metvix auf die Läsionen(en) oder die Feldkanzerisierung aufgeraut werden. Ein Okklusivverband ist nicht erforderlich.

c) Beleuchtung mit Tageslicht zur Behandlung von AK:

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

Multiple Läsionen können in derselben Behandlungssitzung behandelt werden.

Die behandelten Läsionen sollten nach drei Monaten beurteilt werden und im Falle einer unvollständigen Ansprechreaktion kann eine zweite Behandlung erfolgen.

Behandlung von AK Läsionen und/oder Feldkanzerisierung unter Verwendung einer künstlichen Tageslichtlampe

a) *Vorbereitung der Läsionen:* Schuppen und Krusten sollten entfernt und die Hautoberfläche vor dem Auftragen einer dünnen Schicht Metvix auf die Behandlungsbereiche aufgeraut werden. Ein Okklusivverband ist nicht erforderlich. Es wird kein Sonnenschutzmittel benötigt,

da die Patienten keinem ultravioletten Licht ausgesetzt werden.

b) *Beleuchtung mit künstlichem Tageslicht zur Behandlung von aktinischen Keratosen:* Die Läsionen sollen nach dem Auftragen von Metvix oder maximal 30 Minuten später mit künstlichem Tageslicht behandelt werden, um eine exzessive Porphyrin-IX-Akkumulation zu vermeiden, die zu stärkeren Schmerzen bei Lichtexposition führen würde. Der Patient sollte in bequemer Position 2 Stunden lang ununterbrochen mit dem Licht der Tageslichtlampe bestrahlt werden, um die maximale Effektivität zu erreichen. Nach der 2-stündigen Expositionsphase wird Metvix abgewaschen. Als Tageslichtlampen sollten nur Medizinprodukte mit CE-Kennzeichen eingesetzt werden. Sie sollten ein kontinuierliches Lichtspektrum von ~ 400–750 nm und eine Beleuchtungsstärke größer als 12.000 Lux auf der Oberfläche der Läsion aufweisen. Es ist wichtig sicherzustellen, dass die korrekte Lichtdosis angewendet wird. Die Lichtdosis wird von Faktoren wie der Beleuchtungsstärke, der Größe des Lichtfelds, dem Abstand zwischen Lampe und Hautoberfläche und der Dauer der Beleuchtung bestimmt. Diese Faktoren sind vom Lampentyp abhängig, die Tageslichtlampe sollte entsprechend der Gebrauchsanweisung angewendet werden. Patient und Bediener sollten sich an die Sicherheitsbestimmungen der Lichtquelle halten. Gesunde unbehandelte Haut, die die Läsion umgibt, muss während der Beleuchtung nicht geschützt werden. Multiple Läsionen können in derselben Behandlungssitzung behandelt werden.

Das Ansprechen der Läsionen soll nach drei Monaten überprüft werden. Bei dieser Überprüfung können Läsionen, die ein unvollständiges Ansprechen zeigen, erneut behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Metvix erfordert spezielle Kenntnisse in der photodynamischen Therapie, da sie den Einsatz einer Rotlichtlampe oder einer künstlichen Tageslichtlampe notwendig machen kann. Demzufolge sollte Metvix im Beisein eines Arztes, einer Krankenschwester oder von anderem medizinischen Fachpersonal angewendet werden, das in der Anwendung der photodynamischen Therapie geschult ist.

Wenn Metvix mit natürlichem Tageslicht angewendet wird, muss vor der Vorbereitung der Läsion auf alle dem Tageslicht ausgesetzten Bereiche einschließlich der Behandlungsbereiche ein Sonnenschutzmittel aufgetragen werden. Das Sonnenschutzmittel sollte ausreichenden Licht-

schutz 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. Bei der Tageslichtbehandlung dürfen nur Sonnenschutzmittel mit chemischen Filtern verwendet werden.

Metvix soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

Es liegen keine Erfahrungen zur Behandlung von Morbus Bowen-Läsionen, die größer als 40 mm sind, vor. Wie bei der Behandlung von Morbus Bowen durch Kryotherapie oder mit 5-FU, so ist die Ansprechrate großer Läsionen (> 20 mm im Durchmesser) geringer als bei kleinen Läsionen. Es liegen nur begrenzte Daten von der Exposition nach der Marktzulassung für die Behandlung von aktinischen Keratosen und Morbus Bowen bei Transplantationspatienten unter immunsuppressiver Therapie vor. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung und gegebenenfalls eine erneute Behandlung empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von Morbus Bowen bei Patienten mit Arsenexpositionen in der Anamnese vor.

Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) 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) (E 218) und Propyl (4-hydroxybenzoat) (E 216) können allergische Reaktionen verursachen (die möglicherweise später auftreten).

Sämtliche UV-Therapien sind vor der Behandlung einzustellen. Als generelle Vorsichtsmaßnahme sind die behandelten Läsionsstellen und die umgebende Haut etwa 2 Tage nach der Behandlung möglichst nicht dem Sonnenlicht auszusetzen. Direkter Augenkontakt mit Metvix ist zu vermeiden. Metvix Creme darf nicht auf die Augenlider und nicht auf Schleimhäute aufgetragen werden.

Schmerzen während der Beleuchtung mit Rotlicht können erhöhten Blutdruck induzieren. Deshalb wird empfohlen, vor der Behandlung mit Rotlicht bei allen Patienten den Blutdruck zu messen. Wenn während der Behandlung mit Rotlicht starke Schmerzen auftreten, sollte der Blutdruck überprüft werden. Bei schwerer Hypertonie sollten die Beleuchtung mit Rotlicht unterbrochen und geeignete symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

Die konventionelle photodynamische Therapie (PDT) mit einer Rotlichtlampe kann in sehr seltenen Fällen ein auslösender Faktor für eine vorübergehende globale Amnesie sein. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, können Stress und Schmerzen, die mit der Beleuchtung mit

der Lampe verbunden sind, das Risiko für die Entwicklung einer vorübergehenden Amnesie erhöhen. Wenn Anzeichen von Verwirrung oder Orientierungslosigkeit beobachtet werden, muss die PDT sofort abgebrochen werden.

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 (5-amino-4-oxopentanoat) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methyl (5-amino-4-oxopentanoat)/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 Metvix verzichtet werden soll/die Behandlung mit Metvix 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

Metvix mit Rotlicht bei AK, BCC und Morbus Bowen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Etwa 60 % der Patienten zeigen lokale Reaktionen am Behandlungsort, die den toxischen Effekten der photodynamischen Therapie selbst (Phototoxizität) oder der Läsionsvorbereitung zugeordnet werden.

Die häufigsten Symptome sind schmerzhafte und brennende Hautempfindungen. Typischerweise beginnen sie während der Bestrahlung oder bald danach und dauern wenige Stunden an, im Allgemeinen klingen sie noch am Tag der Behandlung ab. Die Ausprägung ist in der Regel leicht oder mäßig, in seltenen Fällen können sie die vorzeitige Beendigung der Bestrahlung erfordern. Die häufigsten Phototoxizitätssymptome sind Erytheme und Krustenbildung. Die meisten dieser Symptome sind leicht oder mäßig ausgeprägt und persistieren für 1 bis 2 Wochen, gelegentlich auch länger.

Lokale phototoxische Reaktionen können in der Häufigkeit und im Schweregrad

bei wiederholter Behandlung mit Metvix abnehmen.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen: Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in einer klinischen Studie mit 932 Patienten, die nach Standardregime mit Rotlicht behandelt wurden, sowie die nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit unterteilt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Tabelle 1).

Metvix mit Tageslicht bei AK

In den zwei Phase-III-Studien mit Metvix bei Tageslicht wurde, verglichen mit den unter Metvix bei Rotlicht bereits bekannten lokalen Nebenwirkungen, über keine neuen lokalen Nebenwirkungen berichtet. Die photodynamische Therapie bei Tageslicht (DL-PDT) mit Metvix war im Vergleich zur konventionellen PDT (c-PDT) mit Metvix fast schmerzlos (siehe Abschnitt 5.1).

In den zwei Phase-III-Studien, an denen insgesamt 231 Patienten teilnahmen, wurde auf den mit Metvix-DL-PDT behandelten Seiten seltener über lokale Nebenwirkungen berichtet als auf den mit Metvix-c-PDT behandelten Seiten (45% bzw. 60,1%).

Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Schwere von lokalen phototoxischen Reaktionen, wie Erythem, Schmerzen und brennendes Gefühl, kann mit verlängerter Anwendungszeit und/oder einer sehr hohen Rotlichtintensität zunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastischer Wirkstoff, ATC-Code: L01XD03

Wirkmechanismus

- Metvix mit Rotlicht bei AK, BCC und Morbus Bowen

Nach topischer Anwendung von Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) sammeln sich Porphyrine intrazellulär in den behandelten Hautläsionen an. Die intrazellulären Porphyrine (einschließlich PpIX) sind photoak-

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Kopfschmerz
	Nicht bekannt	Transitorisch-globale Amnesie (einschließlich Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Schwellung des Auges, Augenschmerzen
	Nicht bekannt	Augenlidödeme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Wundhämmorrhagie
	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Schmerz, 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, pustuläres Exanthem (Pustel an der Applikationsstelle)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Behandlungsstelle, Wärmeempfindung
	Gelegentlich	Müdigkeit

tive, fluoreszierende Verbindungen und bei Lichtaktivierung unter Sauerstoffeinwirkung wird Singulett-Sauerstoff gebildet, der die Zellteile, insbesondere die Mitochondrien, schädigt. Die Lichtaktivierung von akkumulierten Porphyrinen führt zu einer photochemischen Reaktion und dadurch zur Phototoxizität für die lichtexponierten Zielzellen.

- Metvix mit Tageslicht bei AK
Nach topischer Anwendung von Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) 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. Bei Anwendung von Metvix mit Tageslicht wird während der 2-stündigen Tageslichtexposition in den Zielzellen kontinuierlich PpIX gebildet und aktiviert, wodurch eine konstante mikro-phototoxische Wirkung entsteht. Natürliches Tageslicht kann in bestimmten Gebieten Europas in den Wintermonaten für die Tageslichtbehandlung mit Metvix nicht ausreichen. Die photodynamische Therapie bei natürlichem Tageslicht mit Metvix kann in Südeuropa das ganze Jahr hindurch, in Mitteleuropa von Februar bis Oktober und in Nordeuropa von März bis Oktober durchgeführt werden. Die photodynamische Therapie mit Metvix unter

Verwendung von künstlichem Tageslicht ist das ganze Jahr hindurch ohne Einschränkung möglich.

Klinische Wirksamkeit

- Metvix mit Tageslicht bei AK
Die Wirksamkeit und Sicherheit der photodynamischen Therapie bei Tageslicht (DL-PDT) mit Metvix wurden 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 PDT (c-PDT) mit Metvix verglichen. Die Patienten wurden auf der einen Seite des Gesichts oder der Kopfhaut mit der Metvix-DL-PDT und auf der kontralateralen Seite mit der Metvix-c-PDT behandelt.

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

In der australischen Studie betrug der Prozentsatz der Veränderung 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 aller behandelten Läsionen (leichte und mittelschwere) gegenüber 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 Metvix-DL-PDT war im Vergleich zur Metvix-c-PDT fast schmerzlos. Der Schmerzscore (auf einer 11-Punkte-Skala von 0–10) 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 bewiesen, 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 radiomarkiertem auf die menschliche Haut aufgebrachtem 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 Metvix ein im Vergleich mit normaler Haut höherer Grad an Akkumulation von Porphyrinen in den Läsionen gezeigt. Nach einer dreistündigen Anwendung der Creme und anschließender Bestrahlung mit nichtkohärentem Licht mit einer Wellenlänge von 570–670 nm und einer Gesamtdosis von 75 J/cm² tritt ein vollständiges Photobleaching ein, wobei die Porphyrinwerte auf die Werte vor der Behandlung zurückgehen.

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 (5-amino-4-oxopentanoat) 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 (5-amino-4-oxopentanoat) während der Schwangerschaft vermieden werden. Studien zur Karzinogenität wurden mit Methyl (5-amino-4-oxopentanoat) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Selbstemulgierendes Glycerolmonostearat
Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.)
Macrogolstearat 2000
Methyl (4-hydroxybenzoat) (E 218)
Propyl (4-hydroxybenzoat) (E 216)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Glycerol
Weißes Vaseline
Cholesterol
Isopropylmyristat (Ph. Eur.)
Erdnussöl
Raffiniertes Mandelöl
(Z)-Octadec-9-en-1-ol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 15 Monate
3 Monate nach Anbruch des Behältnisses.

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. Metvix ist in einer Tube mit 1 g oder 2 g Creme erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Düsseldorf
Telefon: (0800) 5 88 88 50
Telefax: (02 11) 63 55 82 70
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

52867.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Januar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt