

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ameluz 78 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm (g) Gel enthält 78 mg 5-Aminolävulinsäure (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Gramm Gel enthält 2,4 mg Natriumbenzoat (E 211), 3,0 mg Soja-Phosphatidylcholin und 10,0 mg Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Weißes bis gelbliches Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung aktinischer Keratosen leichter bis mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut (Grad 1 bis 2 nach Olsen; siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ameluz sollte nur unter Aufsicht eines Arztes, einer Pflegekraft oder anderer medizinischer Fachkräfte mit Erfahrung in der photodynamischen Therapie angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Eine Sitzung der photodynamischen Therapie sollte für einzelne oder mehrere Läsionen angewendet werden. Aktinische Keratoselesionen sollten drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Nicht oder teilweise ansprechende Läsionen sollten in einer zweiten Sitzung erneut behandelt werden. Das Gel sollte die Läsionen und ca. 5 mm des umgebenden Areals mit einem Film von etwa 1 mm Dicke bedecken. Die gesamte Behandlungsfläche wird mit einer Rotlichtquelle beleuchtet, entweder mit einem schmalen Spektrum von etwa 630 nm und einer Lichtdosis von etwa 37 J/cm² oder mit einem breiteren und kontinuierlichen Spektrum im Bereich zwischen 570 und 670 nm und einer Lichtdosis von 75 bis 200 J/cm². Es ist wichtig, sicherzustellen, dass die richtige Lichtdosis angewendet wird. Die Lichtdosis wird durch Faktoren wie die Größe des Lichtfeldes, dem Abstand zwischen Lampe und Hautoberfläche sowie der Beleuchtungsdauer bestimmt. Diese Faktoren variieren je nach Lampentyp. Die applizierte Lichtdosis sollte überwacht werden, falls ein geeigneter Detektor zur Verfügung steht.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ameluz bei Kindern und Jugendlichen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Vorbereitung der Läsionen: Vor der Anwendung von Ameluz sollten Schuppen und Krusten sorgfältig abgetragen werden.

Zusätzlich sollten die Oberflächen aller Läsionen vorsichtig aufgeraut werden.

Dabei ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine Blutung verursacht wird. Anschließend sollten alle Läsionen sorgfältig mit einem mit Ethanol oder Isopropanol angefeuchteten Wattepad abgewischt werden, um die Haut zu entfetten.

Applikation des Gels: Ameluz sollte mit behandschuhten Fingerspitzen oder mit einem Spatel auf die gesamte Fläche der Läsion aufgetragen werden. Das Gel kann auf die gesunde Haut um die Läsionen herum aufgetragen werden, während die Applikation an Augen, Nasenlöchern, Mund, Ohren oder Schleimhäuten vermieden werden sollte (einen Abstand von 1 cm einhalten). Direkter Kontakt von Ameluz mit den Augen oder mit Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt wird Spülen mit Wasser empfohlen. Das Gel sollte etwa 10 Minuten trocknen, bevor ein lichtundurchlässiger Okklusivverband auf die Behandlungsstelle aufgebracht wird. Nach 3-stündiger Inkubation sollte der Verband entfernt und das verbliebene Gel abgewischt werden.

Beleuchtung: Unmittelbar nach der Reinigung der Läsionen wird die gesamte Behandlungsfläche mit einer Rotlichtquelle beleuchtet. Während der Beleuchtung sollte die Lampe in der Entfernung von der Hautoberfläche fixiert werden, die in der Gebrauchsanweisung angegeben ist. Um höhere Heilungsraten zu erzielen, wird der Gebrauch einer Lampe mit schmalen Spektrum empfohlen. Bei Nebenwirkungen an der Applikationsstelle kann eine symptomatische Behandlung in Betracht gezogen werden. Ein breiteres und kontinuierliches Lichtspektrum kann verwendet werden, falls Lichtquellen mit schmalen Spektrum nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Jede Lampe ist entsprechend der Gebrauchsanweisung zu verwenden. Nur CE-gekennzeichnete Lampen, die mit den erforderlichen Filtern und/oder Reflektorspiegeln ausgestattet sind, sollten verwendet werden, um die Exposition gegenüber Wärme, Blaulicht- und ultravioletter (UV) Strahlung zu minimieren. Die technischen Spezifikationen des Gerätes müssen überprüft werden, bevor eine bestimmte Lichtquelle verwendet wird, und die Anforderungen an das vorgesehene Lichtspektrum müssen erfüllt werden. Sowohl der Patient als auch das medizinische Personal, das die photodynamische Therapie durchführt, sollten die Sicherheitshinweise für die verwendete Lichtquelle beachten. Während der Beleuchtung sollten der Patient und das medizinische Personal eine geeignete Schutzbrille tragen. Es ist nicht notwendig, die unbehandelte gesunde Haut in der Umgebung der behandelten aktinischen Keratoselesionen zu schützen.

Nach drei Monaten sollten die Läsionen nachuntersucht und etwaige verbleibende Läsionen erneut behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Porphyrine oder einen der in Ab-

schnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Porphyrurie.
- Bekannte Photodermatosen unterschiedlicher Pathologie und Häufigkeit, z.B. Stoffwechselstörungen wie Aminoazidurie, idiopathische oder immunologische Störungen wie polymorphe Lichtreaktion, genetische Störungen wie Xeroderma pigmentosum sowie Erkrankungen, die durch Exposition gegenüber Sonnenlicht ausgelöst oder verschlimmert werden, wie Lupus erythematodes oder Pemphigus erythematosis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ameluz bei Patienten mit erblichen oder erworbenen Gerinnungsstörungen oder bei immunsupprimierten Patienten vor.
- Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung des Basalzellkarzinoms (BCC) und der Bowen- Krankheit vor, weshalb diese Erkrankungen nicht mit dem Arzneimittel behandelt werden sollten.
- Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von schweren aktinischen Keratosen oder pigmentierten oder stark infiltrierenden Läsionen vor.
- Ameluz darf nicht auf blutenden Läsionen angewendet werden.
- Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von aktinischen Keratosen bei Patienten mit dunkelbrauner oder schwarzer Haut (Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick) vor.
- Der Erfolg und die Beurteilung der Behandlung können beeinträchtigt sein, wenn das behandelte Areal von Hautkrankheiten (Hautentzündung, Lokalinfektion, Psoriasis, Ekzem und benigne oder maligne Hauttumore) betroffen oder tätowiert ist. Es liegen keine Erfahrungen mit diesen Situationen vor.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial wie z.B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiaziddiuretika, Sulfonharnstoffe, Phenothiazine, Sulfonamide, Chinolone und Tetrazykline kann die phototoxische Reaktion auf die photodynamische Therapie verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen topischen Arzneimitteln sollte vermieden werden.
- Eine etwaige UV-Therapie sollte vor der Behandlung abgesetzt werden. Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme sollte eine Sonnenexposition der behandelten Läsionen und der umgebenden Haut für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vermieden werden.
- Ameluz enthält Soja-Phosphatidylcholin und sollte bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Erdnüsse oder Soja nicht angewendet werden. Der Bestandteil Natriumbenzoat kann leicht reizend auf der Haut, den Augen oder der

Ameluz® 78 mg/g Gel

Biofrontera

Schleimhaut sein. Propylenglykol kann Reizungen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ameluz erhöht nach topischer Applikation nicht die Plasmaspiegel von 5-Aminolävulinsäure oder Protoporphyrin IX.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von 5-Aminolävulinsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird die Anwendung von Ameluz während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob 5-Aminolävulinsäure in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme soll das Stillen nach Applikation von Ameluz für 12 Stunden unterbrochen werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Ameluz wurden bei etwa 90 % der Patienten lokale Hautreaktionen an der Applikationsstelle beobachtet. Dies ist zu erwarten, da das Prinzip der photodynamischen Therapie auf den phototoxischen Wirkungen von Protoporphyrin IX basiert, das aus dem Wirkstoff 5-Aminolävulinsäure synthetisiert wird.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind Brennen, Erythem, Schmerzen und Ödem an der Applikationsstelle. Die Intensität dieser Wirkungen hängt von der Art der für die photodynamische Therapie verwendeten Beleuchtung ab. Die verstärkten Effekte bei Lampen mit schmalen Spektrum korrelieren mit der höheren Heilungsrate bei Verwendung dieser Lampen (siehe Abschnitt 5.1). Die meisten Nebenwirkungen treten während der Beleuchtung oder kurz danach auf. Die Symptome sind gewöhnlich von leichter bis mittelschwerer Intensität (Beurteilung durch den Prüfarzt auf einer 4-Punkte-Skala) und halten in den meisten Fällen 1 bis 4 Tage an. In einigen Fällen können sie jedoch 1 bis 2 Wochen oder noch länger persistieren. In seltenen Fällen können die unerwünschten Reaktionen eine Unterbrechung oder das Absetzen der Beleuchtung erfordern.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen in einer klinischen Studienpopulation von 357 Patienten, die mit Ameluz behandelt wurden, ist im Folgenden aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als 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 ($< 1/10\,000$) und

Tabelle 1

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: pustulöser Hautausschlag
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Dysästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Lidödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	An der Applikationsstelle: Hautstraffung
	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Trockene Haut, Petechien, Hyperkeratose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	An der Applikationsstelle: Brennen, Erythem, Schmerzen, Pruritus, Ödem, Exfoliation, Schorfbildung, Induration
	Häufig	An der Applikationsstelle: Vesikel, Parästhesie, Hyperalgesie, Erosion, Wärmeempfinden
	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Blutung, Missempfinden, Absonderung, Verfärbung, Ulkus
		Nicht an der Applikationsstelle: Schüttelfrost, Hitzegefühl, Pyrexie, Schmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Wundsekretion

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung nach topischer Anwendung ist unwahrscheinlich und wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Wenn Ameluz versehentlich eingenommen wird, ist eine systemische Toxizität unwahrscheinlich. Dennoch werden ein Schutz vor Sonnenlichtexposition für 48 Stunden und eine Beobachtung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Sensibilisatoren für die photodynamische Therapie/Radiotherapie, ATC-Code: L01XD04

Wirkmechanismus

Nach topischer Applikation von 5-Aminolävulinsäure wird der Wirkstoff zu Protoporphyrin IX metabolisiert, einer photoaktiven Verbindung, die in den behandelten aktinischen Keratosenläsionen intrazellulär kumuliert. Protoporphyrin IX wird durch Beleuchtung mit Rotlicht einer geeigneten

Wellenlänge und Energie aktiviert. In Gegenwart von Sauerstoff entstehen reaktive Sauerstoffspezies. Sie schädigen Zellbestandteile und zerstören schließlich die Zielzellen.

Klinische Daten:

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Ameluz wurde in klinischen Studien an 357 Patienten untersucht. In der klinischen Phase III litten alle Patienten an 4 bis 8 leichten bis mittelschweren aktinischen

Keratosenläsionen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut. Die Vorbereitung der Applikationsstelle und die Inkubationsdauer folgten der Beschreibung in Abschnitt 4.2. Läsionen, die 12 Wochen nach der Erstbehandlung nicht vollständig geheilt waren, wurden ein zweites Mal auf die gleiche Weise behandelt.

In einer randomisierten, beobachterverblindeten klinischen Studie mit 571 Patienten und einer Nachbeobachtungsdauer von 6 und 12 Monaten wurde die photodynamische Therapie mit Ameluz auf Nichtunterlegenheit gegenüber einer zugelassenen Creme, die 16 % Methylaminolävulinsäure (MAL, Methyl-[5-Amino-4-oxopentanoat]) enthält, und auf Überlegenheit gegenüber einem Placebo getestet. Die Rotlichtquelle war entweder eine Lampe mit schmalen Spektrum (Aktilite CL 128 oder Omnilux PDT) oder eine Lampe mit einem breiteren und kontinuierlichen Lichtspektrum (Waldmann PDT 1200 L oder Hydrosun Photodyn 505 oder 750). Der primäre Endpunkt war die vollständige Heilung aller Läsionen des Patienten 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie. Ameluz (78,2 %) war signifikant wirksamer als MAL (64,2 %, [97,5 %-Konfidenzintervall: 5,9; ∞]) und Placebo (17,1 %, [95 %-Konfidenzintervall: 51,2; 71,0]). Die totalen Läsionsabheilungsraten waren für Ameluz (90,4 %) höher als für MAL (83,2 %) und Placebo (37,1 %). Die Heilungsraten und die Verträglichkeit waren von der Beleuchtungsquelle abhängig. Die Tabelle 2 auf Seite 3 zeigt die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen „vorübergehende Schmerzen“ und „Erythem“ an der Applikationsstelle bei photodynamischer Therapie mit verschiedenen Lichtquellen.

Die klinische Wirksamkeit wurde bei Nachuntersuchungen 6 und 12 Monate nach der letzten photodynamischen Therapie erneut beurteilt. Die Rezidivraten nach 12 Monaten waren für Ameluz (41,6 %, [95 %-Konfi-

Tabelle 2

Lichtquelle	Arzneimittel	Vollständige Heilung der Patienten (%)	Erythem an der Applikationsstelle (%)			Schmerzen an der Applikationsstelle (%)		
			leicht	mittel-schwer	schwer	leicht	mittel-schwer	schwer
Schmalspektrum	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Breitspektrum	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Tabelle 3

Lichtquelle	Arzneimittel	Vollständige Heilung der Patienten (%)	Erythem an der Applikationsstelle (%)			Schmerzen an der Applikationsstelle (%)		
			leicht	mittelschwer	schwer	leicht	mittelschwer	schwer
Schmalspektrum	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Breitspektrum	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

denzintervall: 34,4; 49,1)) etwas besser als für MAL (44,8 %, [95 %- Konfidenzintervall: 36,8; 53,0]) und von dem für die Beleuchtung verwendeten Lichtspektrum abhängig, wobei die Ergebnisse zugunsten der Lampen mit schmalem Spektrum ausfielen. Vor der Entscheidung, eine photodynamische Therapie durchzuführen, sollte berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass 12 Monate nach der letzten Behandlung alle Läsionen eines Patienten geheilt waren, 53,1 % oder 47,2 % für die Behandlung mit Ameluz und 40,8 % oder 36,3 % für die MAL-Behandlung mit Schmalspektrumlampen bzw. allen Lampentypen betrug. Die Wahrscheinlichkeit, nur eine Behandlung zu benötigen und 12 Monate nach der photodynamischen Therapie völlig frei von Läsionen zu sein, betrug für die Patienten in der Ameluz-Gruppe durchschnittlich 32,3 % mit allen Lampen, verglichen mit 22,4 % bei den Patienten in der MAL-Gruppe.

Das kosmetische Ergebnis wurde 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie (unter Ausschluss der Baseline-Gesamtscores von 0) bei 43,1 % der Patienten in der Ameluz-Gruppe, 45,2 % in der MAL-Gruppe und 36,4 % in der Placebo-Gruppe als sehr gut oder gut und bei 7,9 %, 8,1 % bzw. 18,2 % der Patienten als unbefriedigend oder beeinträchtigt beurteilt.

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit 122 Patienten wurde Ameluz außerdem mit einer Placebobehandlung verglichen. Die Rotlichtquelle lieferte entweder ein schmales Spektrum von etwa 630 nm mit einer Lichtdosis von 37 J/cm² (Aktilite CL 128) oder ein breiteres und kontinuierliches Spektrum im Bereich zwischen 570 und 670 nm mit einer Lichtdosis von 170 J/cm² (Photodyn 750). Der primäre Endpunkt war die vollständige Heilung aller Läsionen des Patienten 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie. Die photodynamische Therapie mit Ameluz (66,3 %) war signifikant wirksamer als mit Placebo (12,5 %, $p < 0,0001$). Die Rate der geheilten Läsionen war für Ameluz (81,1 %) höher als für Placebo (20,9 %). Die Heilungsraten und die Verträglichkeit waren von der Beleuchtungsquelle abhängig und fielen zugunsten der Lichtquelle mit schmalen Spektrum aus. Die klinische Wirksam-

keit hielt während der Nachbeobachtungsdauer von 6 und 12 Monaten nach der letzten photodynamischen Therapie an. Vor der Entscheidung, eine photodynamische Therapie durchzuführen, sollte berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass 12 Monate nach der letzten Behandlung alle Läsionen eines Patienten geheilt waren, 67,5 % oder 46,8 % für die Behandlung mit Ameluz mit Lampen mit schmalem Spektrum bzw. allen Lampentypen betrug. Die Wahrscheinlichkeit, nur eine Behandlung mit Ameluz zu benötigen und bis 12 Monate später völlig frei von Läsionen zu bleiben, betrug durchschnittlich 34,5 % mit allen Lampen.

In beiden Studien waren die Heilungsraten nach Beleuchtung mit Lichtquellen mit schmalem Spektrum höher, aber die Inzidenz und Intensität von Reaktionen an der Applikationsstelle (z. B. vorübergehende Schmerzen, Erythem) stieg bei den Patienten an, die mit diesen Geräten bestrahlt wurden (siehe obige Tabellen und Abschnitt 4.8).

Das kosmetische Ergebnis wurde bei 47,6 % der Patienten in der Ameluz-Gruppe als sehr gut bis gut beurteilt, verglichen mit 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Als unbefriedigend oder beeinträchtigt wurde das kosmetische Ergebnis bei 3,8 % der Patienten in der Ameluz-Gruppe und bei 22,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beurteilt.

Die Intensität der aktinischen Keratosen wurde nach der von Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743) beschriebenen Skala eingestuft:

Siehe Tabelle 4

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ameluz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu

Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von aktinischer Keratose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die dermale *In-vitro*-Resorption in die menschliche Haut wurde mit Ameluz untersucht, das radioaktiv markierte 5-Aminolävulinsäure enthielt. Nach 24 Stunden betrug die mittlere kumulative Resorption (einschließlich der Kumulation in der Dermis) durch menschliche Haut 0,2 % der applizierten Dosis.

Entsprechende Studien an menschlicher Haut mit aktinischen Keratosenläsionen und/oder aufgerauter Oberfläche wurden nicht durchgeführt.

In einer klinischen Phase-II-Studie wurden die 5-Aminolävulinsäure- und Protoporphyrin-IX- Serumspiegel und die 5-Aminolävulinsäure-Urinspiegel vor sowie 3 und 24 Stunden nach Applikation von Ameluz zur photodynamischen Behandlung gemessen. Keine der nach der Applikation gemessenen Konzentrationen waren erhöht im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Konzentrationen, die vor der Applikation gemessen wurden. Dies zeigt, dass keine relevante systemische Resorption nach der topischen Applikation erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den dermalen Toxizitätsstudien oder den in der Literatur berichteten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tabelle 4

Schweregrad	Klinische Beschreibung des Intensitätsgrades
0 Keine	Keine AK-Läsion vorhanden, weder sichtbar noch palpierbar
1 Leicht	Flache, rosa Flecken ohne Anzeichen von Hyperkeratose und Erythem, geringfügige Palpierbarkeit, und AK besser fühlbar als sichtbar
2 Mittelschwer	Rosa bis rötliche Papeln und erythematöse Plaques mit hyperkeratotischer Oberfläche, mäßig dicke AK, die leicht sichtbar und fühlbar sind
3 Schwer	Sehr dicke und/oder offensichtliche AK

Ameluz® 78 mg/g Gel

Biofrontera

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit ALA durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Xanthangummi
Soja-Phosphatidylcholin
Polysorbat 80
Triglyceride, mittelkettige 2-Propanol
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Propylenglykol
Natriumbenzoat (E 211)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Tube: 18 Monate
Nach Anbruch: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Die Tube nach Anbruch fest verschlossen halten.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Epoxyphenol-Innenschutzlack und Latexdichtung sowie Schraubdeckel aus hochdichtem Polyethylen. Jede Tube enthält 2 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel.: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
E-Mail: ameluz@biofrontera.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/740/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt