

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ameluz 78 mg/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et gram (g) gel indeholder 78 mg 5-aminolevulinsyre (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Et gram gel indeholder 2,4 mg natriumbenzoat (E211), 3 mg sojaphosphatidylcholin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel.

Hvid til gullig gel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af aktinisk keratose af let til moderat sværhedsgrad (Olsen grad 1 til 2, se pkt. 5.1) og større områder med aktiniske keratoser og solskadet hud, såkaldt *field cancerization* hos voksne.

Behandling af superficiel og/eller nodulær basalcellekarcinom hos voksne, der ikke er egnet til kirurgisk behandling på grund af mulig behandlingsrelateret morbiditet og/eller dårligt kosmetisk resultat.

4.2 Dosering og administration

Dosering hos voksne

Til behandling af aktinisk keratose (AK) i ansigt og hovedbund skal der gives en fotodynamisk behandling (med naturligt dagslys eller en rød lampe eller en lampe med kunstigt dagslys) én gang ved enkelte eller multiple læsioner eller ved *field cancerization* (hudområder, hvor multiple AK-læsioner er omgivet af et område med aktiniske skader og solfremkaldte skader).

Til behandling af aktinisk keratose (AK) i kropsregionerne torso, hals eller ekstremiteter, skal der gives en fotodynamisk behandling med en rød lampe med smalt spektrum.

AK-læsioner og hudområder skal evalueres tre måneder efter behandlingen. Behandlede læsioner eller hudområder, som ikke har responderet fuldstændigt efter 3 måneder, skal behandles igen.

Til behandling af basalcellekarcinom (BCC) skal der gives to fotodynamiske behandlinger med en rød lampe af en eller flere læsioner med ca. en uges mellemrum. Basalcellekarcinom-læsionerne skal evalueres tre måneder efter den sidste behandling. Behandlede læsioner, som ikke har responderet fuldstændigt efter 3 måneder, skal behandles igen.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for brug af Ameluz hos en pædiatrisk population. Der foreligger ingen data.

Administration

Ameluz er til kutan anvendelse.

Ameluz bør gives under vejledning af en læge, en sygeplejerske eller anden sundhedsperson, som er erfaren i anvendelsen af fotodynamisk behandling. Når der skal anvendes en rød lampe eller en lampe med kunstigt dagslys, bør behandlingen udføres af en sundhedsperson.

Behandling af AK, field cancerization og BCC med en rød lampe:

- a) *Før behandling af læsioner:* Før applikation af Ameluz skal alle læsioner forsigtigt aftørres med bomuldsvat vædet med ethanol eller isopropanol for at sikre, at huden er affedt. Skæl og skorper skal omhyggeligt fjernes og alle læsionsoverflader skræbes forsigtigt, så de bliver ru. Der skal udvises omhu, så blødning undgås. Nodulære BCC-læsioner er ofte dækket af et intakt epidermalt keratinlag, som skal fjernes. Eksponeret tumormateriale skal fjernes forsigtigt uden forsøg på at excidere uden for tumorgrænserne.
- b) *Påsmøring af gelen:* Ameluz skal appliceres på læsionsområdet eller hele det angrebne område og ca. 5 mm af det omgivende område i et ca. 1 mm tykt lag (omkring 20 cm² pr. tube). Gelen appliceres med handskebeklædte fingerspidser eller med en spatel, og den skal tørre i ca. 10 minutter, før en lystæt forbindelse anlægges over behandlingsstedet. Efter 3 timers inkubation fjernes forbindelsen, og overskydende gel tørres af. Gelen kan appliceres på den sunde hud omkring læsionerne. Det skal undgås, at Ameluz kommer i direkte berøring med øjne eller slimhinder (hold en afstand på 1 cm). Hvis dette sker ved et uheld, anbefales det at skylle med vand.
- c) *Belysning:* Efter afrensning af læsionerne belyses hele behandlingsområdet med en rød lyskilde, enten med et smalt spektrum omkring 630 nm og en lysdosis på ca. 37 J/cm² eller med et bredere og kontinuerligt spektrum i et interval mellem 570 og 670 nm med en lysdosis på mellem 75 og 200 J/cm². Det er vigtigt at sikre, at der gives den korrekte dosis lys. Den samlede lysdosis fastsættes ved hjælp af faktorer som irradians (eller tilsvarende), lysfeltets størrelse, afstanden mellem lampe og hudoverflade og belysningstiden. Disse faktorer varierer efter lampetype. Lysdosen skal monitoreres, hvis en egnet detektor er til rådighed. Under belysningen skal lampen fastlåses i den afstand fra hudoverfladen, som er angivet i brugermanualen. Se også pkt. 6.6. Det anbefales at anvende en smalspektret lampe for at opnå højere helingsprocenter. Symptomatisk behandling af forbigående uønskede lokale hudreaktioner kan overvejes. En lyskilde med et bredere og mere kontinuerligt spektrum kan anvendes, hvis smalspektret lys ikke tåles (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bemærk: Virkningen af Ameluz i behandlingen af AK i kropsregionerne torso, hals og ekstremiteter er kun blevet påvist med PDT (fotodynamisk behandling) med et smalt spektrum. Der foreligger ingen data for disse kropsregioner ved PDT med lamper med et bredere spektrum eller ved PDT med naturligt eller kunstigt dagslys.

Læsionerne skal revurderes efter tre måneder, hvor eventuelle resterende læsioner eller områder kan genbehandles. Det anbefales, at BCC-læsionernes respons bekræftes ved en histologisk undersøgelse af biopsimateriale, hvis det anses for at være nødvendigt. Efterfølgende anbefales tæt, langvarig klinisk overvågning af BCC, om nødvendigt histologisk.

Behandling af AK og field cancerization i ansigtet og hovedbunden med naturligt eller kunstigt dagslys:

- a) *Overvejelser før behandling:*
PDT med naturligt dagslys må kun anvendes, hvis betingelserne er egnede til på komfortabel vis at være udendørs i 2 timer (i temperaturer på > 10 °C). Hvis det regner, eller hvis det er sandsynligt, at det vil begynde at regne, må behandlingen med naturligt dagslys ikke anvendes.

Ved behandling med naturligt dagslys skal der påføres solcreme 15 min før forbehandlingen af læsionen, for at beskytte hud eksponeret for sollys. Kun solcreme med kemiske filtre og SPF på 30 eller højere bør bruges. Solcreme med fysiske filtre som titandioxid, zinkoxid osv. bør ikke bruges, da de hæmmer lysabsorptionen, og derved kan påvirke virkningen.

Ved PDT med kunstigt dagslys er solcreme ikke nødvendigt, da patienterne ikke udsættes for ultraviolet lys under belysning.

- b) *Forberedelse af læsionerne:* Før administration af Ameluz skal alle læsioner grundigt aftørres med bomuldsvat vædet med ethanol eller isopropanol for at sikre, at huden er affedt. Skæl og skorper skal fjernes præcist og alle læsionsoverflader skræbes forsigtigt, så de bliver ru. Der skal udvises omhu, så blødning undgås.
- c) *Påsmøring af gelen:* Et tyndt lag Ameluz skal appliceres på læsionsområdet eller hele det angrebne område og ca. 5 mm af det omgivende område med handskeklædte fingerspidser eller med en spatel. En lukkende forbindelse er ikke nødvendig under inkubation. Det kan anvendes valgfrit til PDT med kunstigt dagslys, men skal senest fjernes før belysning. Gelen kan appliceres på den sunde hud omkring læsionerne. Det skal undgås, at Ameluz kommer i direkte berøring med øjne eller slimhinder (hold en afstand på 1 cm). Hvis dette sker ved et uheld, anbefales det at skylle med vand. Gelen må ikke aftørres under hele den fotodynamiske behandling (PDT) med dagslys.
- d) *Inkubation og belysning med dagslys til AK-behandling:*
PDT med naturligt dagslys:
Hvis betingelserne er egnede (se pkt. a. *Overvejelser før behandling*), skal patienterne gå udenfor inden for 30 minutter efter påsmøring af gelen, og blive udenfor i 2 uafbrudte timer i fuld dagslys. Det er acceptabelt at søge skygge i varmt vejr. Hvis tiden udendørs afbrydes, skal der kompenseres for dette med en tilsvarende længere belysningstid. Den resterende gel skal fjernes, efter at lyseksponeringen er udført.
PDT med kunstigt dagslys:
For at sikre tilstrækkelig protoporphyrin IX-syntese (PpIX) bør den samlede behandlingstid (tildækning, inkubation og belysning) være 2 timer og bør ikke overstige 2,5 timer. Belysningen skal dog starte senest 0,5 til 1 time efter applicering af gelen for at undgå for stor PpIX-akkumulering, som kunne føre til større smertefølelse. Belysningstiden kan variere på grund af forskellige egenskaber (f.eks. irradians og lysspektrum) ved det CE-mærkede medicinske udstyr til PDT med kunstigt dagslys. Udstyret skal have enten et kontinuerligt eller intermitterende spektrum, som dækker en eller flere af PpIX-absorptionstoppe/båndene i området mellem 400 og 750 nm. Alt undersøgt udstyr til kunstigt dagslys med dokumenteret PpIX-aktiverende aktivitet adresserede som minimum den røde PpIX-absorptionstop ved ca. 631 nm. For at sikre, at den korrekte lysdosis gives, skal anbefalingerne for lysdosis og belysningsforhold i brugervejledningen til udstyret til kunstigt dagslys tages i betragtning. Den mindste applicerede dosis på læsionsoverfladen bør imidlertid ikke være mindre end $\sim 14 \text{ J/cm}^2$. Patienten og operatøren skal overholde sikkerhedsanvisningerne til lyskilden. Overskydende gel skal fjernes, efter at lyseksponeringen er afsluttet.

Læsionerne skal revurderes efter tre måneder, hvor eventuelle resterende læsioner eller områder kan genbehandles.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, porfyriner, soja eller jordnødder, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Porfyri.
- Kendt fotodermatose med varierende patologi og hyppighed, f.eks. stofskiftesygdomme som aminoaciduri, idiopatiske eller immunologiske lidelser som polymorft lysudslæt, genetiske

lidelser som xeroderma pigmentosum, og sygdomme, der fremskyndes eller forværres ved eksponering for sollys, såsom lupus erythematosus eller pemphigus erythematosus.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for transitorisk global amnesi (TGA)

Fotodynamisk behandling (PDT) kan i meget sjældne tilfælde være en udløsende faktor for transitorisk global amnesi. Selvom den præcise mekanisme er ukendt, kan stress og smerter forbundet med PDT øge risikoen for udvikling af transitorisk amnesi. Hvis der observeres amnesi, skal PDT straks seponeres (se pkt. 4.8).

Brug af immunsuppressiva

Da inflammatorisk respons er vigtigt for effekten af PDT, blev patienter, som gennemgik immunsupprimerende behandling, ekskluderet fra forsøget, der undersøgte Ameluz' virkning og sikkerhed. Der er ingen erfaring med anvendelsen af Ameluz til patienter, der tager immunsuppressiva. Brug af immunsuppressiva under behandling med Ameluz kan derfor ikke anbefales.

Ameluz må ikke anvendes på blødende læsioner

Alle blødninger skal stoppes før påsmøring af gelen. Der er ingen erfaring med anvendelsen af Ameluz hos patienter med arvelige eller erhvervede koagulationsdefekter. Der bør tages særlige forholdsregler for at undgå blødning under forberedelse af læsioner hos sådanne patienter (se pkt. 4.2).

Risiko for irritation af slimhinder og øjne

Ameluz kan forårsage irritation af slimhinder eller øjne. Hjælpestoffet natriumbenzoat kan virke let irriterende på hud, øjne og slimhinder.

Der skal tages særlige forholdsregler for at undgå at applicere Ameluz i øjne og på slimhinder. Hvis dette sker ved et uheld, skal området skylles med vand.

Ameluz bør ikke anvendes på hudområder berørt af andre sygdomme eller på tatoveringer

Det kan påvirke behandlingens udfald og vurderingen heraf, hvis det behandlede område er berørt af hudsygdomme (f.eks. hudinflammation, lokal infektion, psoriasis, eksem eller god- eller ondartet hudkræft ud over indikationen) samt tatoveringer. Der er ingen erfaring med disse situationer.

Intensiv læsionsforberedelse kan føre til flere smerter

Nogle intensive læsionsforberedelsesprotokoller (f.eks. kemisk peeling efterfulgt af ablativ laser) kan øge frekvensen og intensiteten af smertefølelse under PDT. Dette blev observeret i forbindelse med PDT med kunstigt dagslys, men bør også tages med i overvejelserne ved PDT med rød lampe og PDT med naturligt dagslys.

Ameluz øger fototoksicitet forbigående

Enhver UV-behandling skal ophøre før behandling med Ameluz. Som en generel forsigtighedsregel må det behandlede læsionssted og den omgivende hud ikke udsættes for sollys i ca. 48 timer efter behandlingen. Samtidig brug af lægemidler med kendt fototoksisk eller fotoallergisk potentiale som perikon, griseofulvin, thiaziddiuretika, sulfonylurinstoffer, phenothiazin, sulfonamid, quinoloner og tetracykliner kan potentielt øge den fototoksiske reaktion på fotodynamisk behandling.

Risiko for allergisk reaktion

Ameluz indeholder sojaphosphatidylcholin og må ikke anvendes hos patienter med kendt allergi over for jordnødder eller soja (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Topisk applikation af Ameluz øger ikke det naturlige plasmaniveau af 5-aminolevulinsyre eller protoporphyrin IX signifikant (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data for virkningen af 5-aminolevulinsyre på fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af 5-aminolevulinsyre til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Ameluz undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om 5-aminolevulinsyre/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre i 12 timer efter behandling med Ameluz.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ameluz påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med Ameluz sås lokale hudreaktioner på applikationsstedet hos de fleste personer, der blev behandlet for aktinisk keratose og basalcellekarcinom. Dette må forventes, da det terapeutiske princip ved fotodynamisk behandling er baseret på den fototoksiske virkning af protoporphyrin IX, som dannes af det aktive indholdsstof, 5-aminolevulinsyre.

De hyppigste tegn og symptomer er irritation, erytem, smerter og ødem på applikationsstedet. Intensiteten af disse bivirkninger afhænger af den type belysning, der anvendes til fotodynamisk behandling. Den øgede virkning korrelerer med de smalspektrede røde lampers højere *clearance rate* (se pkt. 5.1). I sjældne tilfælde var det nødvendigt at afbryde eller ophøre med belysningen på grund af bivirkninger, eksempelvis smerte.

Studiet med Ameluz med anvendelse af naturligt og kunstigt dagslys viste tilsvarende typer af bivirkninger. Intensiteten af visse bivirkninger, især smerter, var imidlertid lavere, når Ameluz blev anvendt i kombination med PDT i dagslys.

De fleste bivirkninger opstår under belysningen eller hurtigt derefter. Symptomerne er sædvanligvis lette eller moderate i intensitet (undersøgerens vurdering på en 4-punktsskala) og varer i 1 til 4 dage i de fleste tilfælde. Dog kan symptomerne i nogle tilfælde vare ved i 1 til 2 uger eller endnu længere.

Tabel over bivirkninger

I tabellen nedenfor angives incidensen af bivirkninger hos 624 personer, der blev eksponeret for fotodynamisk terapi med Ameluz i pivotale kliniske studier. Ingen af disse bivirkninger var alvorlige. Tabellen viser også alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret efter markedsføring. Hyppighederne defineres som meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjældne ($< 1/10\,000$) og ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). De alvorligste bivirkninger er anført først inden for hver hyppighedsgruppe.

Tabel 1: Resumé over behandlingsrelaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der fik fotodynamisk terapi med 5-aminolevulinsyre.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	På applikationsstedet: pustler Ikke på applikationsstedet: pustler
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	Nervøsitet
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine

	Ikke almindelig	Transitorisk global amnesi (inkl. konfusion og desorientering)*, dysæstesi
Øjne	Ikke almindelig	øjenlågsødem, sløret syn, synsnedsettelse
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Vabler, hudtørhed, petekkier, hudstramhed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Rygsmærter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	På applikationsstedet: erytem, smerter (inkl. brændende smerter), irritation, pruritus, ødem, skorper, eksfoliering, induration, paræstesi
	Almindelig	På applikationsstedet: vesikler, væskeudsivning, erosion, anden reaktion, ubehag, hyperalgesi, blødning, varme
	Ikke almindelig	På applikationsstedet: misfarvning, sår, hævelse, inflammation, inficeret eksem, overfølsomhed* ¹
		Generelle: kuldegysninger, følelse af varme, pyreksi, smerter, træthed, ulcus, hævelse
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Sårsekretion
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedetur

*Data fra perioden efter markedsføring.

¹ Denne reaktion forekommer også før belysning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering efter topikal anvendelse er ikke sandsynlig og er ikke blevet rapporteret i de kliniske studier. Hvis Ameluz ved et uheld indtages, er systemisk toksicitet ikke sandsynlig. Beskyttelse mod sollys i 48 timer og observation anbefales dog.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, sensibiliseringsmidler til fotodynamisk behandling/strålebehandling, ATC-kode: L01XD04

Virkningsmekanisme

Efter topisk applikation metaboliseres 5-aminolevulinsyre (ALA) til protoporphyrin IX (PpIX), et lysfølsomt stof, som akkumuleres intracellulært i de behandlede læsioner. PpIX aktiveres ved belysning med lys med en egnet bølgelængde og energi. Gennem tilstedeværelsen af oxygen dannes reaktive oxygenarter. Sidstnævnte forårsager skade på cellulære komponenter, og til sidst ødelægger de målcellerne.

Når Ameluz anvendes med protokollen for PDT med rød lampe, akkumuleres PpIX intracellulært i målcellerne under inkubation under lystæt bandage. Den efterfølgende belysning aktiverer de akkumulerede porphyrins og fører dermed til fototoksicitet for de lyseksponderede målceller.

Når Ameluz anvendes med protokollerne for PDT med naturligt eller kunstigt dagslys, produceres PpIX kontinuerligt og aktiveres i målcellerne under lyseksposering, hvilket resulterer i en konstant

mikrofototoksisk virkning. Okklusiv bandage er ikke nødvendig, men kan anvendes valgfrit under inkubation til PDT med kunstigt dagslys.

PDT med udstyr til kunstigt dagslys viste resultater, som var sammenlignelige med PDT med naturligt dagslys. Udstyr til PDT med kunstigt dagslys kan variere efter det specifikke lysspektrum, irradians og belysningstid. Analysen af testet udstyr til kunstigt dagslys (dvs. MultiLite®, Medisun® PDT 9000 og indoorLux®) viste tilstrækkelig PpIX-aktivering for alt testet udstyr.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af aktinisk keratose (AK) og field cancerization:

Ameluz' virkning og sikkerhed til behandling af aktinisk keratose (AK) er blevet evalueret hos 746 patienter, som deltog i kliniske studier. I kliniske fase III-studier blev i alt 486 patienter behandlet med Ameluz. Alle patienterne havde mindst 4 lette til moderate aktiniske keratoselæsioner. Forberedelsen af applikationsstedet og varigheden af inkubationen fulgte beskrivelsen i pkt. 4.2. Hvis læsionerne ikke var fuldstændig helet efter den første behandling, blev læsionerne eller området behandlet en gang til med samme regime.

A) Fotodynamisk behandling med rødt lys af AK i ansigt og hovedbund

I studie ALA-AK-CT002, et randomiseret, observatørblindet klinisk studie med 571 AK-patienter og en opfølgningstid på 6 og 12 måneder, blev fotodynamisk behandling med Ameluz undersøgt for non-inferioritet sammenlignet med en creme, der var registreret på markedet, og som indeholdt 16 % methyl-aminolevulinat (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoat]) og superioritet sammenlignet med placebo. Den røde lyskilde var enten en smalspektret lampe (Aktilite CL 128 eller Omnilux PDT) eller en lampe med et bredere og kontinuerligt lysspektrum (Waldmann PDT 1200 L eller Hydrosun Photodyn 505 eller 750). Det primære effektmål var, at læsionerne var fuldstændig helet 12 uger efter den sidste fotodynamiske behandling. Ameluz (78,2 %) havde signifikant bedre virkning end MAL (64,2 %, [97,5 %-konfidensinterval: 5,9; ∞]) og placebo (17,1 %, [95 %-konfidensinterval: 51,2; 71,0]). De samlede helingsprocenter for læsionerne var højere for Ameluz (90,4 %) sammenlignet med MAL (83,2 %) og placebo (37,1 %). Helingsprocent og tolerabilitet afhang af lyskilden. Nedenstående skema viser virkning og bivirkninger, forbigående smerter og erytem på applikationsstedet, under fotodynamisk behandling med forskellige lyskilder:

Tabel 2a: Virkning og bivirkninger på applikationsstedet (forbigående smerte og erytem) under fotodynamisk behandling af AK med forskellige lyskilder i det kliniske studie, ALA-AK-CT002

Lyskilde	Lægemiddel	Patienter med total heling (%)	Erytem på applikationsstedet (%)			Smerter på applikationsstedet (%)		
			let	moderat	svært	lette	moderate	svære
Smal-spektrret	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Bred-spektrret	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Den kliniske virkning blev revurderet ved opfølgningsbesøg 6 og 12 måneder efter den sidste fotodynamiske behandling. Recidivraten efter 12 måneder var en smule bedre for Ameluz (41,6 %, [95 %-konfidensinterval: 34,4; 49,1]) sammenlignet med MAL (44,8 %, [95 %-konfidensinterval: 36,8; 53,0]) og var afhængig af det anvendte lysspektrum til belysningen, hvor de smalspektrede lamper var bedst. Inden der blev truffet beslutning om en fotodynamisk behandling, blev det taget i betragtning, at sandsynligheden, for at alle læsioner var fuldstændig helet hos patienten 12 måneder efter den sidste behandling, var 53,1 % eller 47,2 % ved behandling med Ameluz og 40,8 % eller 36,3 % ved behandling med MAL med henholdsvis smalspektrede lamper og alle lampetyper. Sandsynligheden for, at patienterne i Ameluz-gruppen kun behøvede 1 behandling, og at alle læsionerne forblev fuldstændig helet 12 måneder efter den fotodynamiske behandling, var 32,3 %, og i MAL-gruppen var den 22,4 %, i gennemsnit for alle lamper.

Det kosmetiske resultat blev vurderet 12 uger efter den sidste fotodynamiske behandling (hvor en samlet baselinesum på 0 ikke var medtaget) og blev bedømt som følger: meget god eller god hos 43,1 % af personerne i Ameluz-gruppen, 45,2 % i MAL-gruppen og 36,4 % i placebogruppen; og blev bedømt til at være utilfredsstillende eller forværret hos henholdsvis 7,9 %, 8,1 % og 18,2 % af personerne.

I studie ALA-AK-CT003, blev Ameluz også sammenlignet med placebobehandling i et randomiseret dobbeltblindet klinisk studie med 122 AK-patienter. Den røde lyskilde gav enten et smalt spektrum på omkring 630 nm ved en lysdosis på ca. 37 J/cm² (Aktilite CL 128) eller et bredere og kontinuerligt spektrum i et interval mellem 570 og 670 nm ved en lysdosis på 170 J/cm² (Photodyn 750). Det primære effektmål var, at læsionerne var fuldstændig helet 12 uger efter den sidste fotodynamiske behandling. Fotodynamisk behandling med Ameluz (66,3 %) havde signifikant større virkning end med placebo (12,5 %, $p > 0,0001$). Den samlede heling af læsioner var højere for Ameluz (81,1 %) sammenlignet med placebo (20,9 %). Helingprocent og tolerabilitet afhang af lyskilden, til fordel for det smalspektrede lys. Den kliniske virkning var fortsat til stede i opfølgingsperioderne på 6 og 12 måneder efter den sidste fotodynamiske behandling. Inden der blev truffet beslutning om en fotodynamisk behandling, blev det taget i betragtning, at sandsynligheden, for at alle læsionerne var fuldstændig helet hos patienten 12 måneder efter den sidste behandling, var 67,5 % eller 46,8 % ved henholdsvis behandling med smalspektrede lamper og alle lampetyper. Sandsynligheden for, at der kun var behov for én behandling med Ameluz, og at læsionerne var fuldstændig helet 12 måneder senere, var 34,5 % i gennemsnit for alle lamper.

Tabel 2b: Virkning og bivirkninger på applikationsstedet (forbigående smerte og erytem) under fotodynamisk behandling af AK med forskellige lyskilder i det kliniske studie, ALA-AK-CT003

Lyskilde	Lægemiddel	Patienter med total heling (%)	Erytem på applikationsstedet (%)			Smerter på applikationsstedet (%)		
			let	moderat	svært	lette	moderate	svære
Smalspektret	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Bredspektret	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

I begge AK-studier, ALA-AK-CT002 og –CT003, var helingsprocenten højere efter belysning med smalspektret lysudstyr, men incidensen og intensiteten af sygdommen på applikationsstedet (f.eks. forbigående smerter og erytem) var forøget hos de patienter, der blev belyst med dette udstyr (se skemaet ovenfor og under pkt. 4.8).

Det kosmetiske resultat blev vurderet til at være meget godt eller godt hos 47,6 % af personerne i Ameluz-gruppen, sammenlignet med 25,0 % af personerne i placebogruppen. Det kosmetiske resultat blev bedømt til at være utilfredsstillende eller forværret for 3,8 % af personerne i Ameluz-gruppen og hos 22,5 % af personerne i placebogruppen.

Field cancerization er karakteriseret ved et hudområde med multiple AK-læsioner og sandsynligvis også med et underliggende og omkringliggende område med aktiniske skader (en tilstand, der betegnes som *field cancerization* eller feltforandringer); udbredelsen af dette område vil muligvis ikke være tydeligt visuelt eller ved undersøgelse. I et tredje randomiseret, dobbeltblindt klinisk studie, ALA-AK-CT007, hvor 87 patienter indgik, blev Ameluz og placebo sammenlignet på hele behandlingsområder (*field cancerization*) med 4 til 8 AK-læsioner i et hudområde på højst 20 cm². Den røde lyskilde gav et snævert spektrum ved 635 nm med en lysdosis på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz var superior i forhold til placebo, hvad angår hyppigheden af fuldstændig heling hos patienter (hhv. hos 90,9 % vs. 21,9 % for Ameluz og placebo, $p < 0,0001$) og hyppigheden af fuldstændig heling af læsioner (hhv. 94,3 % vs. 32,9 %, $p < 0,0001$), kontrolleret 12 uger efter den sidste fotodynamiske terapi (PDT). 96,9 % af patienterne med AK i ansigtet eller i panden blev fri for alle læsioner, 81,8 % af patienterne med AK i hovedbunden blev helt fri for læsioner. Læsioner af let sværhedsgrad heledede med 99,1 % vs. 49,2 %; læsioner af moderat sværhedsgrad med 91,7 % vs. 24,1 % for hhv. Ameluz og placebo. Kun 1 PDT medførte fuldstændig heling hos 61,8 % vs. 9,4 % af patienterne, og 84,2 % vs. 22,0 % af læsionerne heledede fuldstændigt med hhv. Ameluz og placebo.

Den kliniske virkning blev opretholdt i opfølgningsperioderne på 6 og 12 måneder efter sidste PDT. Efter behandling med Ameluz vendte 6,2 % af læsionerne tilbage efter 6 måneder, og yderligere 2,9 % efter 12 måneder (placebo: 1,9 % efter 6 måneder og yderligere 0 % efter 12 måneder). Patienternes recidivrate var 24,5 % og 14,3 % efter 6 måneder og yderligere 12,2 % og 0 % efter 12 måneder for hhv. Ameluz og placebo.

Den behandling af området, der blev anvendt i dette studie, gjorde det muligt at vurdere ændringer i hudkvalitet ved *baseline* samt 6 og 12 måneder efter sidste PDT i forhold til sværhedsgrad. Procenten af patienter med hudlidelser før PDT og 12 måneder efter PDT er angivet i tabellen nedenfor. Alle parametre for hudkvalitet i det behandlede område viste vedvarende forbedring indtil opfølgningstidspunktet efter 12 måneder.

Tabel 3a: Parametre for hudkvalitet i det behandlede område ved opfølgning efter 12 måneder (ALA-AK-CT007)

Type hudlidelse	Sværhedsgrad	AMELUZ		Placebo	
		Før PDT (%)	12 måneder efter PDT (%)	Før PDT (%)	12 måneder efter PDT (%)
Ru hud/ tørhed/ afskalning	Ingen	15	72	11	58
	Let	50	26	56	35
	Moderat/svær	35	2	33	8
Hyperpigmentering	Ingen	41	76	30	62
	Let	52	24	59	35
	Moderat/svær	7	0	11	4
Hypopigmentering	Ingen	54	89	52	69
	Let	43	11	44	27
	Moderat/svær	4	0	4	4
Plettet eller uregelmæssig pigmentering	Ingen	52	82	48	73
	Let	44	17	41	15
	Moderat/svær	4	2	11	12
Ardannelse	Ingen	74	93	74	89
	Let	22	7	22	12
	Moderat/svær	4	0	4	0
Atrofi	Ingen	69	96	70	92
	Let	30	4	30	8
	Moderat/svær	2	0	0	0

B) Fotodynamisk behandling med rødt lys af AK i kropsregionerne torso, hals og ekstremiteter

I det kliniske studie, ALA-AK-CT010, blev virkningen af Ameluz i behandlingen af AK i andre kropsregioner (ekstremiteter, torso og hals) sammenlignet med placebobehandling i et randomiseret, dobbeltblindet, intraindividuel fase III klinisk studie, der sammenlignede 50 patienter med 4-10 AK'er på modsatte sider af ekstremiteterne og/eller torsoen/halsen. Den røde lyskilde gav et smalt spektrum omkring 635 nm ved en lysdosis på ca. 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primære effektmål var en total heling af læsioner 12 uger efter den sidste fotodynamiske behandling. Ameluz var overlegen i forhold til placebo, hvad angår gennemsnitlig fuldstændig helingsprocent (henholdsvis 86,0 % versus 32,9 %) og den fuldstændige helingsprocent for patienter (henholdsvis 67,5 % versus 12,2 % for Ameluz og placebo) ved kontrol 12 uger efter sidste PDT, hvorimod helingsprocenten, der blev vurderet som fuldstændig heling af investigator og helet samtidigt i henhold til histopatologien for en biopsi, var lavere i begge grupper: 70,2 % i Ameluz-gruppen og 19,1 % i placebogruppen.

C) Fotodynamisk behandling med naturligt dagslys af AK i ansigt og hovedbund

Virkningen af Ameluz i kombination med PDT i naturligt dagslys blev undersøgt i et randomiseret, observatørblindet, intraindividuel fase III klinisk studie (ALA-AK-CT009), hvor 52 patienter med

3-9 AK'er på hver side af ansigtet og/eller issen, indgik. Ameluz blev testet for non-inferioritet sammenlignet med en creme, der var registreret på markedet til fotodynamisk behandling i naturligt dagslys, og som indeholdt 16 % methyl-aminolevulinat (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoat]). Hver side af ansigtet/issen blev behandlet med et af de 2 præparater. Den fotodynamiske behandling i naturligt dagslys fandt sted udendørs i 2 uafbrudte timer i fuldt dagslys. På solrige dage kunne der søges skygge, hvis patienten følte sig utilpas i direkte sollys. Perioder med regn eller perioder, hvor det var nødvendigt at være indendørs, forlængede den udendørs eksponering i overensstemmelse hermed. Det kan være, at det naturlige dagslys ikke er tilstrækkeligt til at behandle med Ameluz i vintermånederne i visse dele af Europa. Den fotodynamiske behandling med Ameluz i naturligt dagslys kan udføres hele året rundt i Sydeuropa, fra februar til oktober i Centraleuropa og fra marts til oktober i Nordeuropa.

Den totale helingsprocent for Ameluz i kombination med en enkelt fotodynamisk behandling i naturligt dagslys var 79,8 %, sammenlignet med 76,5 % for komparatoren MAL. Studiet udviste non-inferioritet af Ameluz sammenlignet med MAL-creme [nedre 97,5 % -konfidensgrænse 0,0]. Bivirkninger og tolerabilitet var sammenlignelige for begge behandlinger. Klinisk virkning blev vurderet på ny ved opfølgende besøg 6 og 12 måneder efter den sidste PDT-behandling med naturligt dagslys. Gennemsnitsværdierne for recidivraten efter 12 måneder var numerisk lavere for Ameluz (19,5 %) sammenlignet med MAL (31,2 %).

Tabel 3b: Samlede heling af læsioner (Procenten af fuldstændigt helede individuelle læsioner) i det kliniske studie, ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Middel \pm SD (%)	N	MAL Middel \pm SD (%)	Nedre 97,5 % konfidensgrænse	P-værdi
PPS – non-inferioritet	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – superioritet	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Behandling af basalcellekarcinom (BCC):

Ameluz' virkning og sikkerhed ved behandling af basalcellekarcinom (BCC) med en tykkelse på < 2 mm er blevet evalueret hos 281 patienter inkluderet i et klinisk fase III-studie (ALA-BCC-CT008). I dette studie blev i alt 138 patienter behandlet med Ameluz. Alle patienterne havde 1 til 3 BCC-læsioner i ansigtet/panden, på den bare hovedbund, ekstremiteter og/eller hals/torso. Dette studie undersøgte fotodynamisk behandling med Ameluz for non-inferioritet sammenlignet med en creme, som indeholdt 16 % methyl-aminolevulinat (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoat]). Den røde lyskilde gav et smalt spektrum ved 635 nm med en lysdosis på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primære effektmål var, at læsionerne var fuldstændig helet 12 uger efter den sidste fotodynamiske behandling.

Den totale helingsprocent for læsioner var 93,4 % for Ameluz sammenlignet med 91,8 % for komparatoren MAL. Studiet viste non-inferioritet af Ameluz sammenlignet med MAL [97,5 % konfidensinterval -6,5]. For BCC-læsioner var 94,6 % helet med Ameluz og 92,9 % med MAL. For nodulær BCC var 89,3 % af læsionerne helet med Ameluz og 78,6 % med MAL. Bivirkninger og tolerabilitet var sammenlignelige for de 2 behandlinger.

Den kliniske virkning blev revurderet ved opfølgingsbesøg 6 og 12 måneder efter den sidste fotodynamiske behandling. Recidivraten for læsioner efter 6 og 12 måneder var hhv. 2,9 % og 6,7 % for Ameluz og 4,3 % og 8,2 % for MAL.

Tabel 4: Virkning af PDT ved behandling af BCC for alle patienter og for udvalgte undergrupper i det kliniske studie, ALA-BCC-CT008

	Ameluz Antal patienter n (%)	Ameluz Patienter med fuldstændig heling n (%)	Ameluz Læsioner med fuldstændig heling n (%)	MAL Antal patienter n (%)	MAL Patienter med fuldstændig heling n (%)	MAL Læsioner med fuldstændig heling n (%)
I alt	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Undergrupper:						
Patienter med mere end 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.a.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.a.
Superficiel (udelukkende)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulær (udelukkende)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Andre (inklusive blandede s/n BCC'er)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Tykkelse > 1 mm	n.a.	n.a.	8/11 (72,7)	n.a.	n.a.	8/12 (66,7)
BCC på hovedet (udelukkende)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC på torso (udelukkende)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Patientfordelingen i undergrupperne var omtrent den samme for de 2 præparater og svarer til fordelingen i den generelle population, hvor mere end 70 % af BCC'er findes på hoved/torso. BCC'er i dette område tilhører primært den superficiele undertype. Det kan konkluderes, at selvom undergrupperne er for små til at drage signifikante konklusioner om individuelle grupper, er fordelingen af de to præparater i de relevante undergrupper meget ens. Det synes derfor ikke plausibelt, at dette kunne have negativ indvirkning på påstanden om non-inferioritet med hensyn til det primære studieeffektmål eller de generelle tendenser, der blev observeret på tværs af alle undergrupper.

216 raske personer indgik i et klinisk studie designet til at undersøge sensibiliseringspotentialen af 5-aminolevulinsyre (ALA). 13 personer (6 %) udviklede allergisk kontaktdermatitis efter kontinuerlig eksponering i 21 dage med doser af ALA, der var højere end de doser, der normalt bliver anvendt i behandlingen af AK. Der er ikke blevet observeret allergisk kontaktdermatitis under normale behandlingsbetingelser.

Sværhedsgraden af læsioner med aktinisk keratose blev bedømt i henhold til skalaen i Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Bedømmelse	Klinisk beskrivelse af sværhedsgrad
0 ingen	Der er ingen AK-læsioner, hverken synlige eller palpable
1 lette	Flade, lyserøde maculae uden tegn på hyperkeratose og erytem, svagt palpable, hvor det er lettere at føle AK end at se det.
2 moderate	Lyserøde til rødlige papler og erytematøse flader med hyperkeratotisk overflade, moderat til tyk AK, der er let at se og føle.
3 svære	Meget tyk og/eller tydelig AK

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ameluz i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af aktinisk keratose.

Der eksisterer en klasses dispensation for basalcellekarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hudabsorption i human hud blev undersøgt *in vitro* med brug af Ameluz, der indeholdt radioaktivt mærket 5-aminolevulinsyre (ALA). Efter 24 timer var den gennemsnitlige kumulative absorption (inklusive akkumulation i huden) gennem human hud 0,2 % af den anvendte dosis. Tilsvarende studier af human hud med aktiniske læsioner og/eller ru overflade blev ikke udført.

Fordeling

I et klinisk fase II-studie blev niveauet af 5-aminolevulinsyre og protoporphyrin IX i serum og ALA i urinen målt før samt 3 og 24 timer efter anvendelsen af Ameluz til fotodynamisk behandling. Ingen af niveauerne var forhøjede efter anvendelsen sammenlignet med de naturligt forekommende niveauer før anvendelsen, hvilket påviser fravær af relevant systemisk absorption efter topisk administration.

Et farmakokinetisk studie med maksimal anvendelse blev udført hos 12 patienter med mindst 10 lette til moderate AK'er i ansigtet eller i panden. En hel tube med placebo og Ameluz (efterfulgt af PDT) blev appliceret i en fastlagt sekvens med en udvaskningsperiode på 7 dage for at evaluere *baseline*- og Ameluz-afhængige plasmakoncentrationer af ALA og PpIX. Hos de fleste patienter blev der observeret en op til 2,5 gange forhøjelse af *baseline*-ALA-plasmakoncentrationen i løbet af de første 3 timer efter applikation af Ameluz, hvilket stadig er inden for normalområdet for de tidligere rapporterede og offentliggjorte endogene ALA-koncentrationer. Plasmakoncentrationen af metabolitten PpIX var generelt lav hos alle patienter, og der blev ikke observeret en tydelig stigning i PpIX-plasmakoncentrationen efter applikation af Ameluz.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af dermal toksicitet eller studier, refereret i litteraturen, af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ALA.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Xanthangummi
Sojaphosphatidylcholin
Polysorbat 80
Triglycerider mellemkædede
Isopropylalkohol
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Natriumbenzoat (E211)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet tube: 24 måneder

Efter anbrud: 4 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Hold tuben tæt tillukket efter anbrud.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ydre æske, der indeholder en aluminiumstube belagt på indersiden med epoxyfenol og latexforsegling og skruehætte af højdensitetspolyethylen. Hver tube indeholder 2 g gel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den enkelte lampe skal bruges som beskrevet i brugermanualen. Kun CE-mærkede lamper, som er forsynet med de nødvendige filtre og/eller reflekterende spejle til at minimere eksponeringen for varme, blå lys (kun for PDT med rød lampe) og ultraviolet (UV) bestråling, bør bruges. Udstyrets tekniske specifikationer skal undersøges, før den pågældende lyskilde anvendes, og kravene til det ønskede lysspektrum skal være opfyldt. Både patienten og det sundhedsfaglige personale, der udfører den fotodynamiske behandling, skal overholde alle de anførte sikkerhedsinstruktioner for den lyskilde, der anvendes. Under belysningen skal patienten og sundhedspersoner bruge beskyttelsesbriller, der er egnet til PDT med rød lampe, og når det anbefales i forbindelse med PDT med kunstigt dagslys. Det er ikke nødvendigt at beskytte sund, ubehandlet hud omkring de behandlede læsioner.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tyskland
Tlf.: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/740/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. december 2011

Dato for seneste fornyelse: 21. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Ameluz findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et gram indeholder 78 mg 5-aminolevulinsyre (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Xanthangummi, sojaphosphatidylcholin, polysorbat 80, mellemkædede triglycerider, isopropylalkohol, dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumbenzoat (E211), rensat vand.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 g

5. ANVENDELSEMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden
Kasseres 4 måneder efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Hold tuben tæt tillukket efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/740/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**TUBE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyre
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 g

6. ANDET

Opbevares i køleskab.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ameluz 78 mg/g gel 5-aminolevulinsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ameluz
3. Sådan skal du bruge Ameluz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ameluz indeholder det aktive stof 5-aminolevulinsyre. Det anvendes til at **behandle**:

- svagt følbare til moderat tykke **aktiniske keratoser** eller hele områder med aktiniske keratoser hos voksne. Aktiniske keratoser er visse forandringer i det ydre hudlag, som kan føre til hudkræft.
- overfladisk og/eller nodulær **basalcellekarcinom** hos voksne, der ikke er egnet til kirurgisk behandling på grund af mulig behandlingsrelateret sygelighed og/eller dårligt kosmetisk resultat. Basalcellekarcinom er hudkræft, der kan give rødlige, skællende pletter eller en eller flere små knopper, der let bløder og ikke heler.

Efter påføringen bliver det aktive stof i Ameluz til et lysfølsomt stof, som samler sig i de angrebne celler. Belysning med et egnet lys frembringer reaktive molekyler, der indeholder ilt, som virker mod målcellerne. Denne behandling kaldes fotodynamisk behandling (PDT).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ameluz

Brug ikke Ameluz

- hvis du er **allergisk** over for
 - 5-aminolevulinsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ameluz (angivet i punkt 6)
 - lysfølsomme stoffer, som kaldes porfyrier
 - soja eller jordnødder
- hvis du har en sygdom kaldet **porfyri**, der nedsætter evnen til at danne rødt farvestof i blodet
- hvis du har **andre hudlidelser**, der **forårsages af** eller forværres af eksponering for **lys**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Ameluz.

- I meget sjældne tilfælde kan fotodynamisk behandling øge risikoen for udvikling af forbigående hukommelsestab.
- Du bør ikke anvende Ameluz, hvis du bruger immunundertrykkende lægemidler.
- Undgå at påføre Ameluz

- på læsioner, der bløder.
- i øjnene og på slimhinder.
- på hudområder, der er angrebet af andre sygdomme eller har tatoveringer, da dette kan forhindre et positivt resultat og gøre det svært at vurdere behandlingen.
- Intensiv forberedelse af læsioner (f.eks. kemisk peeling efterfulgt af ablativ laser) kan føre til flere smerter under PDT.
- Stop med al UV-behandling før behandling med Ameluz.
- Undgå at få sol på de behandlede læsioner og den omgivende hud i ca. 48 timer efter behandlingen.

Børn og unge

Aktiniske keratoser og basalcellekarcinomer forekommer ikke hos børn og unge, undtagen i ekstremt sjældne tilfælde.

Brug af andre lægemidler sammen med Ameluz

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Informér lægen, hvis du bruger medicin, der forøger allergiske reaktioner eller andre skadelige reaktioner efter lyspåvirkning, f.eks.

- **perikon** eller naturlægemidler, der indeholder perikon. De bruges til at behandle depression
- **griseofulvin**, som er medicin til behandling af svampeinfektioner
- **medicin, der virker vanddrivende** gennem nyrerne, hvor navnet på det aktive stof oftest ender på "thiazid" eller "tiazid", såsom hydrochlorthiazid
- Visse typer **medicin til behandling af sukkersyge (diabetes)** som glibenclamid og glimepirid
- **medicin til behandling af psykiske sygdomme, kvalme eller opkastning**, hvor navnet på det aktive stof oftest ender på "azin".
- **medicin til behandling af bakterieinfektioner**, hvor navnet på det aktive stof begynder med "sulfa" eller ender på "oxacin" eller "cyklin", såsom tetracyklin

Graviditet og amning

Ameluz bør ikke anvendes under graviditet, på grund af utilstrækkelig viden.

Du skal afbryde din amning i 12 timer efter påføring af Ameluz.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ameluz påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ameluz indeholder

- 2,4 mg natriumbenzoat (E211) i hvert gram gel. Natriumbenzoat kan give let, lokal irritation.
- sojaphosphatidylcholin: hvis du er allergisk over for jordnødder eller soja, må du ikke bruge denne medicin.

3. Sådan skal du bruge Ameluz

Ameluz anvendes kun på huden. Behandlingen består af påføring af Ameluz og lyseksponering. I en behandling kan der gives fotodynamisk behandling til enkelte og flere læsioner eller hele behandlingsområder. Lyskilden til behandling af læsioner eller felter med aktiniske keratoser kan være dagslys (naturligt eller kunstigt) eller en speciel rød lampe. Din læge vil beslutte, hvilken behandlingsmulighed, der skal bruges, afhængigt af dine læsioner.

Lyskilden til fotodynamisk behandling af aktinisk keratose på torso, hals, ben og arme skal altid være en rød lampe, og lyskilden til fotodynamisk behandling af basalcellekarcinom er altid en rød lampe.

Behandling af læsioner eller felter med aktiniske keratoser og basalcellekarcinomer med en rød lampe

Anvendelse af Ameluz med en rød lampe kræver særligt udstyr og viden om fotodynamisk behandling. Derfor udføres denne behandling hos en læge.

Før behandling af læsioner

Det område, der skal behandles, skal aftørres med bomuldsvat, der er vædet med sprit, for at affedte huden. Skæl og skorper skal fjernes omhyggeligt og alle læsionsoverflader skræbes forsigtigt, så de bliver ru. Dette skal gøres med omhu for at undgå blødning.

Påføring af gelen

Ameluz påføres, så det danner en ca. 1 mm tyk film over hele læsionen eller områderne og ca. 5 mm af det omgivende område med handskebeklædte fingerspidser eller med en spatel. Der skal holdes en afstand på mindst 1 cm til øjne og slimhinder. Skyl med vand, hvis en sådan kontakt forekommer. Gelen skal tørre i ca. 10 minutter, før en lystæt forbindelse anlægges over behandlingsstedet. Forbindingen fjernes efter 3 timer. Overskydende gel tørres af.

Belysning med en rød lampe

Efter afrensning belyses hele det behandlede område ved hjælp af en rød lyskilde. Virkning og bivirkninger som midlertidige smerter afhænger af, hvilken lyskilde der anvendes. Både patienter og det sundhedsfaglige personale skal under behandlingen overholde alle de anførte sikkerhedsinstruktioner for den lyskilde, der anvendes. Alle skal bære egnede beskyttelsesbriller under belysningen. Der er ikke behov for at beskytte sund, ubehandlet hud.

Behandling af læsioner og felter med aktinisk keratose i ansigtet og hovedbunden med naturligt dagslys

Overvejelser før behandling

Brug kun behandling med naturligt dagslys, hvis vejrforholdene er egnede til på komfortabel vis at være udendørs i 2 timer (i temperaturer på $> 10^{\circ}\text{C}$). Hvis det regner, eller hvis det er sandsynligt, at det vil begynde at regne, skal du ikke behandles med naturligt dagslys.

Forberedelse af læsionerne

Påfør solcreme på hud eksponeret for sollys 15 min før behandlingen af læsionen. Brug kun solcreme med kemiske filtre og en solbeskyttelsesfaktor (SPF) på 30 eller højere. Brug ikke solcreme med fysiske filtre som titandioxid, zinkoxid osv., da de hæmmer lysabsorptionen, og derved kan påvirke virkningen af behandlingen.

Aftør dernæst grundigt området, der skal påsmøres, med bomuldsvat vædet med sprit for at affedte huden. Fjern omhyggeligt skæl og skorper og skrab forsigtigt alle læsionsoverflader, så de bliver ru. Udvis omhu, så blødning undgås.

Påsmøring af gelen

Påfør et tyndt lag Ameluz på alle læsioner eller hele området og ca. 5 mm af det omgivende område med handskebeklædte fingre eller en spatel.

Undgå enhver kontakt med øjne og slimhinder, idet der holdes en afstand på mindst 1 cm. Skyl med vand hvis der opstår sådan en kontakt.

En lystæt forbindelse er ikke nødvendig. Aftør ikke gelen under hele behandlingsforløbet i naturligt dagslys.

Belysning med naturligt dagslys til behandling af aktinisk keratose

Hvis vejrforholdene er egnede (se ovenfor: Overvejelser før behandling), skal du gå udenfor inden for 30 minutter efter påsmøring af gelen, og blive udenfor i 2 uafbrudte timer i fuld dagslys. Det er acceptabelt at søge skygge i varmt vejr. Hvis din tid udendørs afbrydes, skal du kompensere for dette med en tilsvarende længere belysningstid. Vask den resterende gel af efter de 2 timers lyseksponering.

Behandling af læsioner og områder med aktinisk keratose i ansigtet og hovedbunden med lampe med kunstigt dagslys

Anvendelse af Ameluz med en lampe med kunstigt dagslys kræver særligt udstyr og viden om fotodynamisk behandling. Derfor udføres denne behandling hos en læge.

Forberedelse af læsionerne

Det område, der skal behandles, skal aftørres med bomuldsvat, der er vædet med sprit, for at affedte huden. Skæl og skorper skal fjernes omhyggeligt og alle læsionsoverflade skræbes forsigtigt, så de forbliver ru. Dette skal gøres med omhu for at undgå blødning.

Påføring af gelen

Der påføres et tyndt lag Ameluz over hele læsionen eller områderne og ca. 5 mm af det omgivende område med handskebeklædte fingerspidser eller med en spatel. Der skal holdes en afstand på mindst 1 cm til øjne og slimhinder. Skyl med vand, hvis en sådan kontakt forekommer.

Inkubation og belysning med en lampe med kunstigt dagslys

Efter påføring skal den samlede behandling (tildækning, inkubation og belysning) vare 2 timer og ikke over 2,5 time. Belysningen skal dog starte senest 0,5 til 1 tim efter påføring af gelen. Under inkubation er en okklusiv forbindelse ikke nødvendig. Den kan anvendes valgfrit, men skal senest fjernes før belysning. Både patienter og sundhedspersonale skal overholde alle sikkerhedsanvisninger for den lyskilde, der anvendes under behandlingen. Det er ikke nødvendigt at beskytte sund, ubehandlet hud. Efter lyseksponering tørres overskydende gel af.

Antal behandlinger

- Læsioner og områder med aktinisk keratose behandles med én påsmøring
- Basalcellekarcinom behandles med to påsmøringer med en uges mellemrum.

De behandlede læsioner evalueres tre måneder efter behandlingen. Lægen vil beslutte, hvor godt hver hudlæsion har responderet, og det kan være nødvendigt at gentage behandlingen på det tidspunkt.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der opstår virkning på påsmøringsstedet hos ca. 9 ud af 10 brugere, og det er et tegn på, at de angrebne celler reagerer på behandlingen.

Normalt er bivirkningerne lette eller moderate i intensitet, og de opstår typisk under belysningen eller 1 til 4 dage efter. I nogle tilfælde kan de dog fortsætte i 1 til 2 uger eller endnu længere. I sjældne tilfælde kan det på grund af bivirkninger som f.eks. smerter være nødvendigt at afbryde eller ophøre med belysningen. Efter længere tid fører behandlingen med Ameluz hyppigt til en forbedring i hudens egenskaber.

Bivirkningerne anført nedenfor er blevet rapporteret, når Ameluz anvendes med en rød lampe. Studiet af brugen af Ameluz i naturligt eller kunstigt dagslys viste tilsvarende typer bivirkninger, men, især for smerter, med en mindre intensitet. Nogle reaktioner på påføringsstedet er blevet observeret før anvendelse af lys.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- reaktioner på påføringsstedet
 - hudrødme
 - smerter (inkl. brændende smerter)
 - irritation
 - kløe

- hævelse i vævet på grund af væske
- skorper
- afskalning af huden
- hårdhed i vævet
- unormal følelse såsom snurren, prikken eller følelsesløshed

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- reaktioner på påføringsstedet
 - blærer
 - udsivning af væske
 - afslidning
 - andre reaktioner
 - ubehag
 - øget følsomhed for smerter
 - blødning
 - varme
- hovedpine

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- reaktioner på påføringsstedet
 - farveændring
 - pusholdige blærer
 - sår
 - hævelse
 - betændelseslignende reaktioner
 - eksem med pusholdige blærer
 - allergisk reaktion¹
- vabler
- hudtørhed
- hævede øjenlåg på grund af væske, sløret syn eller synsnedsættelse
- ubehagelig, unormal følesans
- kuldegysninger
- varmekølelse, feber, hedeure
- midlertidigt hukommelsestab¹
- smerter
- nervøsitet
- væskende sår
- træthed
- udslæt, røde eller lilla pletter på kroppen
- sår
- hævelse
- hudstramhed

¹ Data fra erfaring efter markedsføring

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på tuben og æsken efter ”EXP” eller ”Anv. inden”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Hold tuben tæt tillukket efter anbrud. Smid tuben væk 4 måneder efter, den er åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ameluz indeholder

- Aktivt stof: 5-aminolevulinsyre.
1 g Ameluz indeholder 78 mg 5-aminolevulinsyre (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
dinatriumphosphatdihydrat, isopropylalkohol, polysorbat 80, rensset vand, natriumbenzoat (E211), natriumdihydrogenphosphatdihydrat, sojaphosphatidylcholin, mellemkædede triglycerider, xanthangummi. Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelse

Ameluz er en hvid til gullig gel.

Hver æske indeholder en aluminiumstube med 2 g gel, lukket med en skruehætte af polyethylen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Tyskland
Tlf.: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

Fremstiller

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Tyskland
Tlf.: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Biofrontera Pharma GmbH
Duitsland / Allemagne / Deutschland
Tél/Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Česká republika

Biofrontera Pharma GmbH
Německo
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

България

Biofrontera Pharma GmbH
Германия
Тел.: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Danmark

Galenica AB
Sverige
Tlf.: +46 40 32 10 95
info@galenica.se

Deutschland

Biofrontera Pharma GmbH
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Eesti

Biofrontera Pharma GmbH
Saksamaa
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Ελλάδα

Biofrontera Pharma GmbH
Γερμανία
Τηλ: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

España

Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España
Tel: 900 974943
ameluz-es@biofrontera.com

France

Biofrontera Pharma GmbH
Allemagne
Tél: 0800 904642
ameluz-fr@biofrontera.com

Hrvatska

Biofrontera Pharma GmbH
Njemačka
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Ireland

Biofrontera Pharma GmbH
Germany
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Ísland

Galenica AB
Svíþjóð
Sími: +46 40 32 10 95
info@galenica.se

Italia

Biofrontera Pharma GmbH
Germania
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Κύπρος

Biofrontera Pharma GmbH
Γερμανία
Τηλ: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Latvija

Biofrontera Pharma GmbH
Vācija
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Lietuva

Biofrontera Pharma GmbH
Vokietija
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Luxembourg/Luxemburg

Biofrontera Pharma GmbH
Allemagne / Deutschland
Tél/Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Magyarország

Biofrontera Pharma GmbH
Németország
Tel.: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Malta

Biofrontera Pharma GmbH
Il-Ġermanja
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Nederland

Biofrontera Pharma GmbH
Duitsland
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Norge

Galenica AB
Sverige
Tlf: +46 40 32 10 95
info@galenica.se

Österreich

Pelpharma Handels GmbH
Tel: +43 2273 70 080
ameluz@pelpharma.at

Polska

medac GmbH Sp. z o.o.
Oddział w Polsce
Tel.: +48 (0)22 430 00 30
kontakt@medac.pl

Portugal

Biofrontera Pharma GmbH
Alemanha
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

România

Biofrontera Pharma GmbH
Germania
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Slovenija

Biofrontera Pharma GmbH
Nemčija
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Slovenská republika

Biofrontera Pharma GmbH
Nemecko
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Suomi/Finland

Galenica AB
Ruotsi
Puh/Tel: +46 40 32 10 95
info@galenica.se

Sverige

Galenica AB
Tfn: +46 40 32 10 95
info@galenica.se

United Kingdom (Northern Ireland)

Biofrontera Pharma GmbH
Germany
Tel: +49 214 87632 66
ameluz@biofrontera.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.