

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ameluz 78 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram (g) gel bevat 78 mg 5-aminolevulinezuur (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect

Eén gram gel bevat 2,4 mg natriumbenzoaat (E211), 3 mg sojafosfatidylcholine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Witte tot gelige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van licht tot matig ernstige actinische keratose (graad 1 tot 2 volgens Olsen; zie rubriek 5.1) en van velden met kankervorming bij volwassenen.

Behandeling van oppervlakkig en/of nodulair basocellulair carcinoom dat niet operatief kan worden behandeld door mogelijke behandelingsgerelateerde morbiditeit en/of een slecht cosmetisch resultaat bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij volwassenen

Voor de behandeling van actinische keratose (AK) van het gezicht of de hoofdhuid dient één sessie met fotodynamische therapie (met natuurlijk daglicht of met behulp van een rode lamp of een kunstmatige daglichtlamp) te worden toegepast voor enkelvoudige of meervoudige laesies of gehele velden met kankervorming (huidgebieden waar meerdere AK-laesies worden omringd door een gebied met actinische en door de zon geïnduceerde schade binnen een beperkt veld).

Voor de behandeling van actinische keratose in het lichaamsgebied romp, nek/hals of extremiteiten dient één sessie met fotodynamische therapie met behulp van een rode lamp met een smal spectrum te worden toegepast.

Drie maanden na de behandeling moeten de actinische keratoselaesies of -velden worden beoordeeld. Behandelde laesies of velden die na 3 maanden niet volledig genezen zijn, moeten opnieuw worden behandeld.

Voor de behandeling van basocellulair carcinoom (BCC) dienen twee sessies met fotodynamische therapie met behulp van een rode lamp te worden toegepast voor enkelvoudige of meervoudige laesies met een periode van ongeveer één week tussen de sessies. Drie maanden na de laatste behandeling moeten de basocellulair-carcinoomlaesies worden beoordeeld. Behandelde laesies die na 3 maanden niet volledig genezen zijn, moeten opnieuw worden behandeld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Ameluz bij pediatrische patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ameluz is bestemd voor cutaan gebruik.

Ameluz dient te worden toegediend onder leiding van een arts, verpleegkundige of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de toepassing van fotodynamische therapie. Wanneer een rode lamp of een kunstmatige daglichtlamp nodig is, dient de behandeling te worden uitgevoerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Behandeling van AK, velden met kankervorming en BCC met behulp van een rode lamp:

- a) *Voorbereiding van de laesies:* vóór de toediening van Ameluz moeten alle laesies voorzichtig worden schoongeveegd met een in ethanol of isopropanol gedrenkt wattenschijfje, om te verzekeren dat de huid ontvet is. Schilfers en korsten moeten zorgvuldig worden verwijderd en alle laesieoppervlakken moeten voorzichtig ruw worden gemaakt. Bloeding dient te worden vermeden. Laesies van nodulaire BCC zijn vaak bedekt met een intacte epidermale keratinelaag, die moet worden verwijderd. Blootgesteld tumormateriaal moet behoedzaam worden verwijderd, waarbij niet moet worden geprobeerd om excisies buiten de tumorrand te maken.
- b) *Aanbrengen van de gel:* Ameluz moet op het laesiegebied of de gehele gebieden met kankervorming en ongeveer 5 mm van het omringende gebied worden aangebracht in een laagje van ongeveer 1 mm dik (ongeveer 20 cm² gebied per tube). De gel moet worden aangebracht met de door een handschoen beschermde vingertoppen of met een spatel en moet ongeveer 10 minuten de gelegenheid krijgen om te drogen alvorens een niet-lichtdoorlatend verband op de behandelplaats aan te brengen. Na 3 uur incubatie moet het verband worden verwijderd en de resterende gel worden weggeveegd.
De gel mag worden aangebracht op de gezonde huid rondom de laesies. Rechtstreeks contact van Ameluz met de ogen of de slijmvliezen dient te worden vermeden (neem een afstand van 1 cm in acht). In geval van accidenteel contact wordt spoelen met water aanbevolen.
- c) *Belichting:* na reiniging van de laesies wordt het gehele behandelingsgebied belicht met een rode lichtbron, hetzij met een smalspectrum rond 630 nm en een lichtdosis van ongeveer 37 J/cm², hetzij met een breder en continu spectrum binnen het bereik van 570 tot 670 nm met een lichtdosis van 75 tot 200 J/cm². Het is belangrijk ervoor te zorgen dat de juiste lichtdosis wordt toegediend. De totale lichtdosis wordt bepaald door factoren als de straling (of equivalent), de grootte van het lichtveld, de afstand tussen lamp en huidoppervlak, en de belichtingstijd. Deze factoren variëren per type lamp. Als er een geschikte detector beschikbaar is, moet de afgegeven lichtdosis worden gecontroleerd. Tijdens de belichting moet de lamp worden gehouden op de in de gebruikershandleiding aangegeven afstand tot het huidoppervlak. Zie ook rubriek 6.6.
Een smalspectrumlamp wordt aanbevolen teneinde een hoger genezingspercentage te bereiken. Symptomatische behandeling kan worden overwogen in geval van bijwerkingen op de plaats van toediening. Een breder en continu licht spectrum kan worden gebruikt als smalspectrumlicht niet wordt verdragen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Opmerking: de werkzaamheid van Ameluz bij de behandeling van AK in het lichaamsgebied romp, nek/hals en extremiteiten is alleen aangetoond voor smalspectrum fotodynamische therapie (PDT). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze lichaamsgebieden met PDT met lampen met een breder spectrum of met PDT met natuurlijk of kunstmatig daglicht.

Laesies moeten na drie maanden nogmaals worden beoordeeld, waarna eventuele resterende laesies of velden opnieuw kunnen worden behandeld. Aanbevolen wordt om de respons van BCC-laesies te bevestigen door middel van histologisch onderzoek van door een biopsie verkregen materiaal indien

dit nodig wordt geacht. Vervolgens wordt een nauwlettende langdurige klinische controle van BCC aanbevolen, indien nodig met histologie.

Behandeling van AK en velden met kankervorming van het gezicht en de hoofdhuid met natuurlijk of kunstmatig daglicht:

- a) *Overwegingen vóór de behandeling: PDT met natuurlijk daglicht* mag alleen worden toegepast indien de omstandigheden geschikt zijn om gedurende twee uur comfortabel buiten te blijven (met temperaturen > 10 °C). Indien het regenachtig is, of de kans groot is dat het dat wordt, mag behandeling met natuurlijk daglicht niet worden toegepast.
Voor PDT met natuurlijk daglicht dient 15 min voor de voorbehandeling van de laesies zonnebrandcrème te worden aangebracht om aan de zon blootgestelde huid te beschermen. Er mogen alleen zonnebrandcrèmes met chemische filters en SPF 30 of hoger worden gebruikt. Zonnebrandcrèmes met fysieke filters, zoals titaniumdioxide, zinkoxide, enzovoort mogen niet worden gebruikt, aangezien deze de absorptie van licht belemmeren en daardoor de werkzaamheid kunnen beïnvloeden.
Voor PDT met kunstmatig daglicht is geen zonnebrandcrème nodig, aangezien patiënten tijdens de belichting niet aan ultraviolet licht worden blootgesteld.
- b) *Vorbereiding van de laesies:* vóór de toediening van Ameluz moeten alle laesies voorzichtig worden schoongeveegd met een in ethanol of isopropanol gedrenkt wattenschijfje, om te verzekeren dat de huid ontvet is. Schilfers en korsten moeten nauwkeurig worden verwijderd en alle laesieoppervlakken moeten voorzichtig ruw worden gemaakt. Bloeding dient te worden vermeden.
- c) *Aanbrengen van de gel:* een dun laagje Ameluz moet op het laesiegebied of de gehele gebieden met kankervorming en ongeveer 5 mm van het omringende gebied worden aangebracht met de door een handschoen beschermde vingertoppen of met een spatel. Er is geen occlusief verband nodig tijdens de incubatie. Het kan optioneel worden toegepast voor PDT met kunstmatig daglicht, maar het dient op zijn laatst vóór de belichting te worden verwijderd. De gel mag worden aangebracht op de gezonde huid rondom de laesies. Rechtstreeks contact van Ameluz met de ogen of het slijmvlies dient te worden vermeden (neem een afstand van 1 cm in acht). In geval van accidenteel contact wordt spoelen met water aanbevolen. De gel mag niet worden afgeveegd gedurende de gehele fotodynamische therapie (PDT) met daglicht.
- d) *Incubatie en belichting met daglicht voor de behandeling van AK:*
PDT met natuurlijk daglicht:
Indien de omstandigheden geschikt zijn (zie rubriek a. *Overwegingen vóór de behandeling*), dienen patiënten binnen 30 minuten na het aanbrengen van de gel naar buiten te gaan en gedurende 2 uur aaneengesloten in vol daglicht te blijven. In de schaduw blijven bij warm weer is aanvaardbaar. Onderbreking van de tijd die buiten wordt doorgebracht, dient te worden gecompenseerd met een langere belichtingstijd. Resterende gel moet worden verwijderd na afloop van de blootstelling aan licht.
PDT met kunstmatig daglicht:
Om een voldoende protoporfyrine IX (PpIX)-synthese te garanderen, dient de totale behandelingstijd (waarbij incubatie en belichting zijn meegeteld) 2 uur te zijn en mag deze niet langer zijn dan 2,5 uur. De belichting dient echter te starten binnen 0,5 tot 1 uur na het aanbrengen van de gel om overmatige accumulatie van PpIX te vermijden. Dit zou tot een vergrote pijnsensatie kunnen leiden. De belichtingstijd kan variëren door verschillende kenmerken (bijv. straling en lightspectrum) van de medische hulpmiddelen met CE-keurmerk voor PDT met kunstmatig daglicht. De hulpmiddelen moeten ofwel een continu of een onderbroken spectrum hebben dat een of meer van de PpIX-absorptiepieken/-lijnen in het bereik tussen 400 en 750 nm dekt. Alle bestudeerde hulpmiddelen voor kunstmatig daglicht met een bewezen PpIX-activerende activiteit dekten ten minste de rode PpIX-absorptiepiek op ongeveer 631 nm. Om ervoor te zorgen dat de juiste lichtdosis wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met de in de gebruikershandleidingen van de hulpmiddelen voor kunstmatig daglicht aanbevolen lichtdosis en belichtingsomstandigheden. De minimaal toegediende dosis op het oppervlak van de laesies mag

echter niet minder zijn dan $\sim 14 \text{ J/cm}^2$. De patiënt en degene die het hulpmiddel bedient, moeten zich houden aan de veiligheidsinstructies die met de lichtbron zijn meegeleverd. Resterende gel moet worden verwijderd na afloop van de blootstelling aan licht.

Laesies moeten na drie maanden nogmaals worden beoordeeld, waarna eventuele resterende laesies of velden opnieuw kunnen worden behandeld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor porfyrine, voor soja of pinda of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie.
- Bekende fotodermatosen met verschillende pathologie en frequentie, bijv. stofwisselingsaandoeningen als aminoacidurie, idiopathische of immunologische aandoeningen als polymorfe lichtreactie, genetische aandoeningen als xeroderma pigmentosum, en ziekten geïnduceerd of verergerd door blootstelling aan zonlicht, zoals lupus erythematosus of pemphigus erythematosus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op transiënte globale amnesie (TGA)

Fotodynamische therapie (PDT) kan in zeer zeldzame gevallen een versnellende factor zijn voor transiënte globale amnesie. Hoewel het precieze mechanisme niet bekend is, kunnen stress en pijn die gepaard gaan met PDT, het risico op het ontwikkelen van transiënte amnesie verhogen. Indien amnesie wordt waargenomen, moet de PDT onmiddellijk worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Gebruik van immunosuppressiva

Aangezien een inflammatoire respons belangrijk is voor het effect van PDT, werden bij de onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van Ameluz patiënten uitgesloten die behandeling ondergingen met immunosuppressieve therapie. Er is geen ervaring met het gebruik van Ameluz bij patiënten die immunosuppressiva gebruiken. Daarom wordt het gebruik van immunosuppressiva tijdens behandeling met Ameluz niet aanbevolen.

Ameluz mag niet worden gebruikt op bloedende laesies

Eventuele bloedingen moeten worden gestopt vóór het aanbrengen van de gel. Er is geen ervaring met de toepassing van Ameluz bij patiënten met erfelijke of verworven stollingsdefecten. Bij dergelijke patiënten dient speciale voorzichtigheid te worden betracht om bloedingen te voorkomen tijdens de voorbereiding van laesies (zie rubriek 4.2).

Risico op irritatie van het slijmvlies en de ogen

Ameluz kan irritatie van het slijmvlies en de ogen veroorzaken. De hulpstof natriumbenzoaat kan de huid, ogen en slijmvliesen licht irriteren.

Speciale voorzichtigheid dient te worden betracht om te voorkomen dat Ameluz in de ogen of op de slijmvliesen wordt aangebracht. In geval van accidenteel contact dient die locatie met water te worden gespoeld.

Ameluz mag niet worden gebruikt op huidgebieden waar sprake is van andere aandoeningen of een tatoeage.

Het succes en de beoordeling van de behandeling kan worden belemmerd als in het behandelde gebied sprake is van een huidaandoening (bijv. huidontsteking, plaatselijke infectie, psoriasis, eczeem en andere kwaadaardige vormen van huidtumoren dan geïndiceerd) of een tatoeage. Er is geen ervaring met deze situaties.

Intensieve voorbereiding van laesies kan leiden tot meer pijn

Sommige protocollen voor intensieve voorbereiding van laesies (bijv. chemische peeling gevolgd door ablatielaser) kunnen de frequentie en intensiteit van de pijnsensatie tijdens PDT verhogen. Dit is opgemerkt bij PDT met kunstmatig daglicht, maar hiermee moet ook rekening worden gehouden bij PDT met een rode lamp en bij PDT met natuurlijk daglicht.

Ameluz vergroot tijdelijk de fototoxiciteit

Een eventuele UV-therapie dient vóór de behandeling te worden onderbroken. Als algehele voorzorgsmaatregel dient blootstelling aan zonlicht van de behandelde laesielocaties en de omliggende huid gedurende ongeveer 48 uur na de behandeling te worden vermeden. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bekend fototoxisch of fotoallergeen vermogen, zoals sint-janskruid, griseofulvine, thiazidediuretica, sulfonyleumderivaten, fenothiazinen, sulfonamiden, chinolonen en tetracyclinen, kunnen de fototoxische reactie op de fotodynamische therapie versterken.

Risico op allergische reacties

Ameluz bevat sojafosfatidylcholine en dient niet te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor pinda of soja (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ameluz verhoogt de natuurlijke plasmaspiegels van 5-aminolevulinezuur of protoporfyrine IX na uitwendige toepassing niet significant (zie rubriek 5.2).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van 5-aminolevulinezuur bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Ameluz te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of 5-aminolevulinezuur/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt gedurende 12 uur na de behandeling met Ameluz.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van 5-aminolevulinezuur op de vruchtbaarheid.

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

Ameluz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken met Ameluz werden lokale huidreacties op de toedieningsplaats waargenomen bij de meeste proefpersonen die werden behandeld voor actinische keratose en basocellulair carcinoom. Dit is te verwachten, aangezien het therapeutische principe van fotodynamische therapie is gebaseerd op de fototoxische effecten van protoporfyrine IX, dat wordt gesynthetiseerd uit het werkzame bestanddeel 5-aminolevulinezuur.

De meest voorkomende klachten en verschijnselen zijn irritatie op de toedieningsplaats, erytheem, pijn en oedeem. De hevigheid van deze effecten is afhankelijk van het type lichtbron dat voor fotodynamische therapie wordt gebruikt. De versterkte effecten correleren met een hoger

genezingspercentage bij gebruik van rode lampen met een smal spectrum (zie rubriek 5.1). In zeldzame gevallen maakten bijwerkingen, bijv. pijn, onderbreking of stopzetting van de lichttherapie noodzakelijk.

Uit het onderzoek naar Ameluz met natuurlijk en kunstmatig daglicht bleken vergelijkbare bijwerkingen. De intensiteit van sommige bijwerkingen, in het bijzonder pijn, was echter lager wanneer Ameluz werd gebruikt in combinatie met PDT met daglicht.

De meeste bijwerkingen doen zich voor tijdens de lichttherapie of kort daarna. De verschijnselen zijn doorgaans licht of matig ernstig van aard (beoordeling door de onderzoeker op een 4-puntsschaal) en houden in de meeste gevallen 1 tot 4 dagen aan; in sommige gevallen kunnen ze echter 1 tot 2 weken of zelfs langer aanhouden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidentie van bijwerkingen in 624 proefpersonen die werden blootgesteld aan fotodynamische therapie met Ameluz in klinische hoofdonderzoeken wordt hieronder weergegeven. Al deze bijwerkingen waren niet ernstig. In de tabel staan bovendien ernstige bijwerkingen die zijn gemeld na het in de handel brengen. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting van gerelateerde bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met fotodynamische therapie met 5-aminolevulinezuur

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Op de toedieningsplaats: pustels Niet op de toedieningsplaats: pustulaire huidauitslag
Psychische stoornissen	Soms	Nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Transiënte globale amnesie (inclusief verwardheid en desoriëntatie)*, dysesthesie
Oogaandoeningen	Soms	Oedeem van het ooglid, wazig zien, verminderd gezichtsvermogen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blaren, droge huid, petechiën, strakke huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Op de toedieningsplaats: erytheem, pijn (waaronder brandende pijn), irritatie, pruritus, oedeem, korstvorming, exfoliatie, verharding, paresthesie
	Vaak	Op de toedieningsplaats: blaasjes, afscheiding, erosie, reactie, onaangenaam gevoel, hyperalgesie, hemorragie, warmte
	Soms	Op de toedieningsplaats: verkleuring, zweervorming, zwelling, ontsteking, geïnfecteerd eczeem, overgevoeligheid* ¹
		Niet op de toedieningsplaats: koude rillingen, het warm hebben, pyrexie, pijn, vermoeidheid, zweervorming, zwelling
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Wondsecreet
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvlieger

* Gegevens van de periode na het in de handel brengen.

¹ Deze reactie treedt ook op vóór belichting.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering na topicale toediening is onwaarschijnlijk en werd in klinische onderzoeken niet gemeld. Als Ameluz per ongeluk wordt ingenomen, is systemische toxiciteit niet aannemelijk. Bescherming tegen blootstelling aan zonlicht gedurende 48 uur en observatie worden niettemin aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica, sensibilisatoren gebruikt bij fotodynamische therapie/radiotherapie, ATC-code: L01XD04

Werkingsmechanisme

Na topicaal aanbrengen van 5-aminolevulinezuur (ALA) wordt de stof omgezet in protoporfyrine IX (PpIX), een fotoactieve verbinding die zich intracellulair ophoopt in de behandelde laesies. PpIX wordt geactiveerd door belichting met licht van een geschikte golflengte en energie. In de aanwezigheid van zuurstof worden reactieve zuurstofsoorten gevormd. Deze laatste veroorzaken schade aan celbestanddelen en vernietigen uiteindelijk de doelcellen.

Wanneer Ameluz wordt gebruikt met het protocol voor PDT met een rode lamp, hoopt PpIX zich tijdens de incubatie onder een niet-lichtdoorlatend verband intracellulair op in de doelcellen. De daaropvolgende belichting activeert de opgehoopte porfyrienen en leidt zo tot fototoxiciteit voor de aan licht blootgestelde doelcellen.

Wanneer Ameluz wordt gebruikt met de protocollen voor PDT met natuurlijk of kunstmatig daglicht, wordt PpIX tijdens de blootstelling aan licht voortdurend geproduceerd en geactiveerd in de doelcellen, wat resulteert in een constant microfototoxisch effect. Er is geen occlusief verband nodig, maar het kan optioneel worden toegepast tijdens de incubatie voor PDT met kunstmatig daglicht.

Hulpmiddelen voor PDT met kunstmatig daglicht lieten vergelijkbare resultaten zien als PDT met natuurlijk daglicht. Hulpmiddelen voor PDT met kunstmatig daglicht kunnen variëren in termen van specifiek lightspectrum, straling en belichtingstijd. De analyse van exemplarische hulpmiddelen voor kunstmatig daglicht (d.w.z. MultiLite®, Medisun® PDT 9000 en indoorLux®) wees op een voldoende PpIX-activatie door alle geteste hulpmiddelen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van actinische keratose (AK) en velden met kankervorming:

De werkzaamheid en veiligheid van Ameluz voor de behandeling van actinische keratose (AK) werd onderzocht bij 746 patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken. In klinische fase III-onderzoeken werden in totaal 486 patiënten behandeld met Ameluz. Alle patiënten hadden ten minste 4 lichte tot matige actinische keratoselaesies. De voorbereiding van de toedieningsplaats en de incubatieduur waren conform de beschrijving in rubriek 4.2. Als de laesies of gebieden met kankervorming 12 weken na de eerste behandeling niet volledig waren verdwenen, werden ze nogmaals aan een identieke behandeling onderworpen.

A) Fotodynamische therapie met rood licht voor AK van gezicht en hoofdhaar

In onderzoek ALA-AK-CT002, een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd klinisch onderzoek met 571 AK-patiënten en een follow-upduur van 6 en 12 maanden werd de fotodynamische therapie met Ameluz getest op non-inferioriteit ten opzichte van een geregistreerde crème met 16% methylaminolevulinezuur (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoaat]) en op een betere werking ten opzichte van placebo. De rode lichtbron was ofwel een lamp met smalspectrumlicht (Aktelite CL 128 of Omnilux PDT) of een lamp met een breder en continu lichtspectrum (Waldmann PDT 1200 L of Hydrosun Photodyn 505 of 750). Het primaire eindpunt was volledig laesievrij zijn van de patiënt 12 weken na de laatste fotodynamische therapie. Ameluz (78,2%) was significant effectiever dan methylaminolevulinaat (64,2%, [97,5%-betrouwbaarheidsinterval: 5,9; ∞]) en placebo (17,1%, [95%-betrouwbaarheidsinterval: 51,2; 71,0]). Het totale genezingspercentage van de laesies was met Ameluz hoger (90,4%) dan met methylaminolevulinaat (83,2%) en placebo (37,1%).

Genezingspercentage en verdraagbaarheid waren afhankelijk van de lichtbron. De onderstaande tabel presenteert de werkzaamheid en de bijwerkingen tijdelijke pijn en erytheem op de toedieningsplaats tijdens fotodynamische therapie met verschillende lichtbronnen:

Tabel 2a: Werkzaamheid en bijwerkingen (tijdelijke pijn en erytheem), optredend op de toedieningsplaats tijdens fotodynamische therapie met verschillende lichtbronnen voor de behandeling van AK in klinisch onderzoek ALA-AK-CT002

Lichtbron	Genees-middel	Totale genezing bij patiënten (%)	Erytheem op de toedieningsplaats (%)			Pijn op de toedieningsplaats (%)		
			licht	matig	ernstig	licht	matig	ernstig
Smal spectrum	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	Methylaminolevulinaat	68	18	43	29	12	33	48
Breed spectrum	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	Methylaminolevulinaat	61	31	33	3	20	23	8

De klinische werkzaamheid werd nogmaals beoordeeld bij follow-up bezoeken 6 en 12 maanden na de laatste fotodynamische therapie. Recidiefpercentages na 12 maanden waren voor Ameluz enigszins beter (41,6%, [95%-betrouwbaarheidsinterval: 34,4; 49,1]) vergeleken met methylaminolevulinaat (44,8%, [95%-betrouwbaarheidsinterval: 36,8; 53,0]) en waren, afhankelijk van het voor belichting gebruikte lichtspectrum, in het voordeel van smalspectrum lampen. Vóór de toepassing van fotodynamische therapie moet in overweging worden genomen, dat de kans dat een proefpersoon 12 maanden na de laatste behandeling volledig laesievrij was, 53,1% of 47,2% was voor behandeling met Ameluz en 40,8% of 36,3% voor behandeling met methylaminolevulinaat met respectievelijk smalspectrum lampen of alle lamptypen. De kans dat patiënten in de Ameluz-groep slechts 1 behandeling nodig hadden en 12 maanden na de fotodynamische therapie met alle lampen volledig laesievrij waren, bedroeg gemiddeld 32,3% en bij patiënten in de groep met methylaminolevulinaat 22,4% met alle lampen.

Het cosmetische resultaat 12 weken na de laatste fotodynamische therapie (met uitsluiting van een somscore 0 bij de uitgangssituatie) werd beoordeeld als zeer goed of goed bij 43,1% van de proefpersonen in de Ameluz-groep, 45,2% in de methylaminolevulinaatgroep en 36,4% in de placebogroep en als onbevredigend of verminderd bij respectievelijk 7,9%, 8,1% en 18,2% van de proefpersonen.

In onderzoek ALA-AK-CT003 werd Ameluz daarnaast vergeleken met behandeling met placebo in een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek met 122 AK-patiënten. De rode lichtbron produceerde hetzij een smal spectrum rond 630 nm en een lichtdosis van ongeveer 37 J/cm² (Aktelite CL 128), hetzij een breder en continu spectrum binnen het bereik van 570 tot 670 nm met een lichtdosis van 170 J/cm² (Photodyn 750). Het primaire eindpunt was volledig laesievrij zijn van de patiënt 12 weken na de laatste fotodynamische therapie.

Fotodynamische therapie met Ameluz (66,3%) was significant effectiever dan met placebo (12,5%, $p < 0,0001$). Totale genezing van de laesies was met Ameluz hoger (81,1%) dan met placebo (20,9%). Genezingspercentage en verdraagbaarheid waren afhankelijk van de lichtbron en in het voordeel van de smalspectrumlichtbron. De klinische werkzaamheid bleef gehandhaafd in de follow-up periodes van 6 en 12 maanden na de laatste fotodynamische therapie. Vóór de toepassing van fotodynamische therapie moet in overweging worden genomen dat de kans dat een proefpersoon 12 maanden na de laatste behandeling volledig laesievrij was, 67,5% of 46,8% was voor behandeling met Ameluz met respectievelijk smalspectrumlampen of alle lamptypen. De kans dat slechts één behandeling met Ameluz nodig was om na 12 maanden nog volledig laesievrij te zijn, was met alle lampen gemiddeld 34,5%.

Tabel 2b: Werkzaamheid en bijwerkingen (tijdelijke pijn en erytheem), optredend op de toedieningsplaats tijdens fotodynamische therapie met verschillende lichtbronnen voor de behandeling van AK in klinisch onderzoek ALA-AK-CT003

Lichtbron	Genees-middel	Totale genezing bij patiënten (%)	Erytheem op de toedieningsplaats (%)			Pijn op de toedieningsplaats (%)		
			licht	matig	ernstig	licht	matig	ernstig
Smal spectrum	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Breed spectrum	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

In beide AK-onderzoeken ALA-AK-CT002 en -CT003 waren de genezingspercentages hoger na belichting met smalspectrumlampen, maar de incidentie en intensiteit van toedieningsplaatsstoornissen (bijv. tijdelijke pijn, erytheem) was hoger bij patiënten die met deze hulpmiddelen waren bestraald (zie de tabellen hierboven en rubriek 4.8).

Het cosmetische resultaat werd als zeer goed of goed beoordeeld bij 47,6% van de proefpersonen in de Ameluz-groep tegen 25,0% van de proefpersonen in de placebogroep. Een onbevredigend of verminderd cosmetisch resultaat werd vastgesteld bij 3,8% van de proefpersonen in de Ameluz-groep en bij 22,5% van de proefpersonen in de placebogroep.

Kankervorming in gehele velden ('field cancerization') wordt gekenmerkt door een huidgebied met meerdere AK-laesies, vaak met een onderliggend en omringend gebied met actinische schade (dit concept is bekend als 'field cancerization' of 'veldverandering'); mogelijk is visueel of via lichamelijk onderzoek niet goed vast te stellen hoe groot deze gebieden zijn. In een derde gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek, ALA-AK-CT007, waarin 87 patiënten werden opgenomen, werden Ameluz en placebo vergeleken op gehele behandelingsgebieden (kankervorming in gehele velden) met 4 tot 8 AK-laesies in een gebied van maximaal 20 cm². De roodlichtbron leverde een smal spectrum rond 635 nm bij een lichtdosis van 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz was superieur aan placebo met betrekking tot de percentages volledige genezing van patiënten (90,9% vs. 21,9% voor respectievelijk Ameluz en placebo; $p < 0,0001$) en percentages volledige genezing van laesies (respectievelijk 94,3% vs. 32,9%; $p < 0,0001$), bij controle 12 weken na de laatste fotodynamische therapie (PDT). Bij 96,9% van de patiënten met AK op het gezicht of voorhoofd genazen alle laesies, 81,8% van de patiënten met AK op de hoofdhuid genazen volledig. Laesies die licht van ernst waren, genazen bij 99,1% vs. 49,2% en matig-ernstige laesies genazen bij 91,7% vs. 24,1%, bij behandeling met respectievelijk Ameluz en placebo. Na slechts 1 PDT werd volledige genezing van patiënten bereikt bij 61,8% vs. 9,4% en volledige genezing van laesies bij 84,2% vs. 22,0%, voor behandeling met respectievelijk Ameluz en placebo.

De klinische werkzaamheid bleef gehandhaafd tijdens de follow-upperiodes van 6 en 12 maanden na de laatste PDT. Na behandeling met Ameluz was na 6 maanden 6,2% van de laesies teruggekeerd en na 12 maanden nog eens 2,9% (placebo: na 6 maanden 1,9% en na 12 maanden nog eens 0%). Recidiefpercentages waren na 6 maanden 24,5% en 14,3%, en na 12 maanden nog eens 12,2% en 0%, voor respectievelijk Ameluz en placebo.

De gebiedsbehandeling die in dit onderzoek werd toegepast, maakte het mogelijk om de veranderingen in huidkwaliteit te beoordelen op ernst, bij de uitgangssituatie en 6 en 12 maanden na de laatste behandeling met PDT. Het percentage patiënten met huidproblemen vóór PDT en 12 maanden na PDT wordt in de onderstaande tabel weergegeven. Alle parameters voor huidkwaliteit in het behandelde gebied verbeterden voortdurend tot aan het tijdstip van follow-up na 12 maanden.

Tabel 3a: Parameters voor de huidkwaliteit in het behandelde gebied tijdens 12 maanden follow-up (ALA-AK-CT007)

Type huidprobleem	Ernst	AMELUZ		Placebo	
		Vóór PDT (%)	12 maanden na PDT (%)	Vóór PDT (%)	12 maanden na PDT (%)
Ruwheid/ droogheid/ schilferigheid	Geen	15	72	11	58
	Licht	50	26	56	35
	Matig/ernstig	35	2	33	8
Hyper-pigmentatie	Geen	41	76	30	62
	Licht	52	24	59	35
	Matig/ernstig	7	0	11	4
Hypo-pigmentatie	Geen	54	89	52	69
	Licht	43	11	44	27
	Matig/ernstig	4	0	4	4
Gespikkelde of onregelmatige pigmentatie	Geen	52	82	48	73
	Licht	44	17	41	15
	Matig/ernstig	4	2	11	12
Litteken-vorming	Geen	74	93	74	89
	Licht	22	7	22	12
	Matig/ernstig	4	0	4	0
Atrofie	Geen	69	96	70	92
	Licht	30	4	30	8
	Matig/ernstig	2	0	0	0

B) Fotodynamische therapie met rood licht voor AK in het gebied van romp, nek/hals en extremiteiten

In klinisch onderzoek ALA-AK-CT010 werd de werkzaamheid van Ameluz bij de behandeling van AK op andere lichaamsgebieden (extremiteiten, romp en nek/hals) vergeleken met een behandeling met placebo in een gerandomiseerd, dubbelblind, intra-individueel klinisch fase III-onderzoek, waarin 50 patiënten met 4-10 AK's op tegengestelde plaatsen op de extremiteiten en/of de romp/nek/hals werden vergeleken. De roodlichtbron leverde een smal spectrum rond 635 nm bij een lichtdosis van 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Het primaire eindpunt was volledig laesievrij zijn 12 weken na de laatste fotodynamische therapie. Ameluz was superieur aan placebo met betrekking tot de gemiddelde percentages volledige genezing van laesies (respectievelijk 86,0% vs. 32,9%) en percentages volledige genezing van patiënten (67,3% vs. 12,2% voor respectievelijk Ameluz en placebo), bij controle 12 weken na de laatste PDT, terwijl het percentage laesies dat door de onderzoeker werd beoordeeld als volledig genezen en tegelijkertijd was genezen volgens de histopathologie van een biopt in beide groepen lager was: 70,2% in de Ameluz-groep en 19,1% in de placebogroep.

C) Fotodynamische therapie met natuurlijk daglicht voor AK van het gezicht of de hoofdhuid

De werkzaamheid van Ameluz in combinatie met PDT met natuurlijk daglicht werd getest in een gerandomiseerd, voor de waarnemer blind, intra-individueel klinisch fase III-onderzoek (ALA-AK-CT009) waaraan 52 patiënten deelnamen met 3-9 AK's aan beide kanten van het gezicht en/of op de hoofdhuid. Ameluz werd getest op non-inferioriteit ten opzichte van een crème met 16% methylaminolevulinezuur (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoaat]) commercieel geregistreerd voor PDT met natuurlijk daglicht. Elke kant van het gezicht/de hoofdhuid werd behandeld met een van de

twee producten. PDT met natuurlijk daglicht werd buiten uitgevoerd gedurende 2 aaneengesloten uren in vol daglicht. Op zonnige dagen mochten patiënten in de schaduw verblijven als zij last hadden van direct zonlicht. Perioden met regen of tijd die binnen werd doorgebracht, werden gecompenseerd door de blootstelling buiten overeenkomstig te verlengen. Natuurlijk daglicht volstaat misschien niet voor behandeling met Ameluz met daglicht tijdens de wintermaanden in bepaalde delen van Europa. Fotodynamische therapie met Ameluz met natuurlijk daglicht is gedurende het hele jaar mogelijk in Zuid-Europa, van februari tot oktober in Midden-Europa en van maart tot oktober in Noord-Europa. Het percentage volledige genezing van laesies was voor Ameluz in combinatie met één PDT met natuurlijk daglicht 79,8%, vergeleken met 76,5% voor de comparator MAL. Uit het onderzoek bleek de non-inferioriteit van Ameluz vergeleken met MAL-crème [ondergrens 97,5%-betrouwbaarheid 0,0]. Bijwerkingen en verdraagbaarheid waren voor beide behandelingen vergelijkbaar. De klinische werkzaamheid werd nogmaals beoordeeld bij follow-up bezoeken 6 en 12 maanden na de laatste PDT met natuurlijk daglicht. De gemiddelde recidiefpercentages voor laesies na 12 maanden waren numeriek lager voor Ameluz (19,5%) vergeleken met MAL (31,2%).

Tabel 3b: Totale genezing van de laesies (percentage volledig verdwenen individuele laesies) in klinisch onderzoek ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Gemiddeld \pm SD (%)	N	MAL Gemiddeld \pm SD (%)	Ondergrens 97,5%- betrouwbaarheid	p- waarde
PPS – non-inferioriteit	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – superioriteit	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Behandeling van basocellulair carcinoom (BCC):

De werkzaamheid en veiligheid van Ameluz voor de behandeling van basocellulair carcinoom (BCC) met een dikte van < 2 mm werden onderzocht bij 281 patiënten die deelnamen aan een klinisch fase III-onderzoek (ALA-BCC-CT008). In dit onderzoek werden in totaal 138 patiënten behandeld met Ameluz. Alle patiënten hadden 1 tot 3 BCC-laesies op het gezicht/voorhoofd, de kale hoofdhuid, de extremiteiten en/of de nek/hals/romp. In dit onderzoek werd de fotodynamische therapie met Ameluz getest op non-inferioriteit ten opzichte van een crème met 16% methylaminolevulinezuur (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoaat]). De roodlichtbron leverde een smal spectrum rond 635 nm bij een lichtdosis van 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Het primaire eindpunt was volledig laesievrij zijn van de patiënt 12 weken na de laatste fotodynamische therapie.

Het percentage volledige genezing van patiënten was voor Ameluz 93,4%, vergeleken met 91,8% voor de comparator MAL. Uit het onderzoek bleek de non-inferioriteit van Ameluz vergeleken met MAL-crème [97,5%-betrouwbaarheidsinterval -6,5]. Van de BCC-laesies genas 94,6% met Ameluz en 92,9% met MAL. Voor nodulair BCC genas 89,3% van de laesies met Ameluz en 78,6% met MAL. Bijwerkingen en verdraagbaarheid waren voor beide behandelingen vergelijkbaar.

De klinische werkzaamheid werd nogmaals beoordeeld bij follow-up bezoeken 6 en 12 maanden na de laatste fotodynamische therapie. Recidiefpercentages voor laesies na 6 en 12 maanden waren respectievelijk 2,9% en 6,7% voor Ameluz, en 4,3% en 8,2% voor MAL.

Tabel 4: Werkzaamheid van PDT voor de behandeling van BCC voor alle patiënten en geselecteerde subgroepen in klinisch onderzoek ALA-BCC-CT008

	Ameluz Aantal patiënten n (%)	Ameluz Volledige genezing van de patiënt n (%)	Ameluz Volledige genezing van de laesie n (%)	MAL Aantal patiënten n (%)	MAL Volledige genezing van de patiënt n (%)	MAL Volledige genezing van de laesie n (%)
Totaal	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)

Subgroepen:						
Patiënten met meer dan 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.v.t.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.v.t.
Oppervlakkig (alleen)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulair (alleen)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Andere (waaronder gemengde s/nBCC's)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Dikte > 1 mm	n.v.t.	n.v.t.	8/11 (72,7)	n.v.t.	n.v.t.	8/12 (66,7)
BCC op het hoofd (alleen)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC op de romp (alleen)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

De distributie van de patiënten in de subgroepen was vergelijkbaar voor beide producten en vertegenwoordigt de distributie in de algemene populatie, waar meer dan 70% van BCC's zich bevindt in het gebied van hoofd/romp. BCC's die zich in dit gebied bevinden, horen voornamelijk tot het oppervlakkige subtype. Als conclusie geldt dat, hoewel de grootte van de subgroepen te klein is om significante conclusies te trekken over individuele groepen, de distributie van de twee producten ten opzichte van de relevante subgroepen zeer vergelijkbaar is. Daarom lijkt het niet aannemelijk dat dit een negatieve invloed zou kunnen hebben op de claim van non-inferioriteit van het primaire eindpunt van het onderzoek of de algemene trends die voor alle subgroepen worden waargenomen.

In een klinisch onderzoek dat werd opgezet om het sensibiliserende vermogen van ALA (5-aminolevulinezuur) te onderzoeken bij 216 gezonde proefpersonen, ontwikkelden 13 proefpersonen (6%) allergische contactdermatitis na continue blootstelling gedurende 21 dagen met doses ALA die hoger waren dan de doses die normaal bij de behandeling van AK worden gebruikt. Allergische contactdermatitis is niet waargenomen onder normale behandelingscondities.

De ernst van actinische keratoselaesies werd beoordeeld volgens de beoordelingsschaal beschreven door Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Graad	Klinische beschrijving van ernst
0	geen geen AK-laesie aanwezig, zichtbaar noch voelbaar
1	licht vlakke, roze maculae zonder tekenen van hyperkeratose en erytheem, lichte voelbaarheid, met AK, die beter voelbaar dan zichtbaar is
2	matig roze tot roodachtige papels en erythemateuze plaques met een hyperkeratotisch oppervlak, matig dikke AK, die gemakkelijk te zien en te voelen is
3	ernstig zeer dikke en/of duidelijk waarneembare AK

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ameluz in alle subgroepen van de pediatrische patiënten met actinische keratose. Er bestaat een ontheffing voor de hele klasse voor basocellulair carcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dermale absorptie in de humane huid werd in vitro onderzocht met behulp van Ameluz dat radioactief gelabeld 5-aminolevulinezuur (ALA) bevatte. Na 24 uur bedroeg de gemiddelde cumulatieve absorptie (inclusief accumulatie in de dermis) door de humane huid 0,2% van de toegediende dosis.

Overeenkomstige onderzoeken in de humane huid met actinische keratoselaesies en/of ruw gemaakt oppervlak werden niet uitgevoerd.

Distributie

In een klinisch fase II-onderzoek werden de serumspiegels voor 5-aminolevulinezuur en protoporphyrine IX en de urinespiegels voor ALA gemeten vóór en 3 en 24 uur na toediening van Ameluz voor fotodynamische behandeling. Geen van de spiegels na toediening was verhoogd in vergelijking met de van nature voorkomende spiegels vóór toediening, wat aangeeft dat er geen sprake is van een relevante systemische absorptie na uitwendige toediening.

Een farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik is uitgevoerd bij 12 patiënten die minimaal 10 lichte tot matig-ernstige AK's hadden op het gezicht of het voorhoofd. Er werd een hele tube placebo en Ameluz aangebracht en vervolgens werd PDT toegepast, in een opzet met vaste volgorde en een wash-outperiode van 7 dagen, om de uitgangssituatie- en Ameluz-afhankelijke plasmaconcentraties van ALA en PpIX te beoordelen. Bij de meeste patiënten werd een verhoging van de basisplasmaconcentraties ALA met een factor tot maximaal 2,5 waargenomen in de eerste 3 uur na het aanbrengen van Ameluz, wat nog steeds binnen het normale bereik ligt van eerder gemelde en gepubliceerde endogene ALA-concentraties. De plasmaconcentraties van metaboliet PpIX waren over het algemeen bij alle patiënten laag en in geen enkele patiënt werd een duidelijke stijging van de plasmaconcentraties PpIX waargenomen na aanbrengen van Ameluz.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens op basis van onderzoek naar dermale toxiciteit of onderzoeken in de literatuur naar toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met aminolevulinezuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthaangom
Sojafosfatidylcholine
Polysorbaat 80
Triglyceriden, middellange keten
Isopropylalcohol
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumbenzoaat (E211)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende tube: 24 maanden
Na eerste opening: 4 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
De tube zorgvuldig gesloten houden na eerste opening.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Één omdoos met één aluminium tube, die aan de binnenzijde is gecoat met epoxyfenolhars, met een latex verzegeling en een schroefdop van hoge dichtheid polyethyleen. Elke tube bevat 2 g gel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Elke lamp dient te worden gebruikt overeenkomstig de gebruiksaanwijzing. Er mogen alleen lampen met een CE-keurmerk worden gebruikt voorzien van de noodzakelijke filters en/of reflecterende spiegels om de blootstelling aan warmte, blauw licht (alleen voor PDT met een rode lamp) en ultraviolette (UV) straling tot een minimum te beperken. Alvorens een specifieke lichtbron te gebruiken, moeten de technische specificaties van het hulpmiddel worden gecontroleerd en er moet aan de vereisten worden voldaan voor het bedoelde lightspectrum. Zowel de patiënt als het medisch personeel dat de fotodynamische therapie uitvoert, moet zich aan eventuele veiligheidsinstructies houden die bij de gebruikte lichtbron worden meegeleverd. Tijdens de belichting moeten patiënt en medisch personeel een geschikte beschermende bril dragen voor PDT met een rode lamp en waar aanbevolen voor PDT met kunstmatig daglicht. Gezonde onbehandelde huid rondom de behandelde laesies hoeft niet te worden beschermd.

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/740/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2011
Datum van laatste verlenging: 21 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

1. op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
2. steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een gram bevat 78 mg 5-aminolevulinezuur (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Xanthaangom, sojafosfatidylcholine, polysorbaat 80, middellangeketentriglyceriden, isopropylalcohol, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumbenzoaat (E211), gezuiverd water. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
4 maanden na opening weggooien.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De tube zorgvuldig gesloten houden na opening.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/11/740/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer} [productcode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

Tube

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinezuur
Cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 g

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ameluz bevat de werkzame stof 5-aminolevulinezuur. Het wordt gebruikt voor de **behandeling** van:

- licht voelbare tot matig dikke **actinische keratose** of van hele gebieden die door actinische keratoses zijn aangetast bij volwassenen. Actinische keratoses zijn bepaalde veranderingen in de buitenste laag van de huid die kunnen leiden tot huidkanker.
- oppervlakkig en/of nodulair **basocellulair carcinoom** dat niet operatief kan worden behandeld door mogelijke behandelingsgerelateerde morbiditeit en/of een slecht cosmetisch resultaat bij volwassenen. Basocellulair carcinoom is een vorm van huidkanker die roodachtige, schilferige plekken kan veroorzaken, of een of meerdere kleine bulten die gemakkelijk bloeden en niet genezen.

Na het aanbrengen wordt de werkzame stof in Ameluz in een voor licht gevoelige stof omgezet, die zich ophoopt in aangedane huidcellen. Door belichting met speciaal licht ontstaan moleculen, die reactieve zuurstof bevatten, die zich richten tegen de doelcellen. Deze therapie staat bekend als fotodynamische therapie (PDT).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6
- U bent allergisch voor
 - fotoactieve stoffen die porfyrienen worden genoemd
 - soja of pinda's
- Als U lijdt aan **porfyrie**; dit is een stoornis in de vorming van rood bloedpigment
- Als bij u sprake is van **andere huidaandoeningen, die worden veroorzaakt**, of verergerd door, blootstelling aan **zonlicht**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- In zeer zeldzame gevallen kan fotodynamische therapie het risico op het ontwikkelen van tijdelijk geheugenverlies verhogen.
- Het gebruik van Ameluz wordt niet aanbevolen als u immunosuppressiva gebruikt.
- Vermijd het gebruik van Ameluz
 - op bloedende plekken.
 - in de ogen of op slijmvliezen.
 - op huidgebieden waar sprake is van andere aandoeningen of een tatoeage, omdat dit het welslagen en de beoordeling van de behandeling kan belemmeren.
- Intensieve voorbereiding van laesies (bijv. chemische peeling gevolgd door ablatielaser) kan tot meer pijn tijdens PDT leiden.
- Stop vóór de behandeling met alle UV-therapie.
- Vermijd blootstelling aan zonlicht van de behandelde plekken en de omringende huid gedurende ongeveer 48 uur na de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Actinische keratosen en basocellulaire carcinomen komen niet voor bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, behalve in uiterst zeldzame gevallen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ameluz nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Informeer uw arts, als u geneesmiddelen gebruikt, die allergische of andere schadelijke reacties versterken na blootstelling aan licht, zoals

- **sint-janskruid** of preparaten daarvan: geneesmiddelen voor de behandeling van depressie
- **griseofulvine**: een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties
- **geneesmiddelen om de uitscheiding van water** via uw nieren te versterken, met namen van werkzame stoffen die doorgaans eindigen op “-thiazide” of “-tizide”, zoals hydrochloorthiazide
- bepaalde **geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes**, zoals glibenclamide, glimepiride
- **geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, misselijkheid of braken** met namen van werkzame stoffen die doorgaans eindigen op “-azine”, zoals fenothiazine
- **geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties** met namen van werkzame stoffen die beginnen met “sulfa-” of eindigen op “-oxacine” of “-cycline”, zoals tetracycline

Zwangerschap en borstvoeding

Ameluz wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, omdat hierover onvoldoende kennis is.

Borstvoeding moet gedurende 12 uur na het aanbrengen van Ameluz worden onderbroken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ameluz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ameluz bevat

- 2,4 mg natriumbenzoaat (E211) in elke gram gel. Natriumbenzoaat kan plaatselijke irritatie veroorzaken.
- sojafosfatidylcholine: als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ameluz wordt uitsluitend op de huid gebruikt. De behandeling bestaat uit het aanbrengen van Ameluz en blootstelling aan licht. Bij een behandelsessie kunnen een enkele plek, meerdere plekken of hele gebieden worden behandeld. De lichtbron voor behandeling van plekken of gebieden van actinische

keratose kan (natuurlijk of kunstmatig) daglicht of een speciale rode lamp zijn. Uw arts zal besluiten welke behandelingsoptie er wordt gebruikt, afhankelijk van uw laesies.

De lichtbron voor PDT moet altijd een rode lamp zijn voor de behandeling van actinische keratose in het lichaamsgebied romp, nek/hals en armen en benen en die van basocellulair carcinoom.

Behandeling van plekken of gebieden van actinische keratose en basocellulair carcinoom met een rode lamp

Voor het gebruik van Ameluz met een rode lamp is specifieke apparatuur en kennis op het gebied van fotodynamische therapie noodzakelijk. Daarom wordt deze behandeling uitgevoerd op de praktijk van de arts.

Vorbereiding van de plekken

Het gebied waar het middel moet worden aangebracht, wordt schoongeveegd met een in alcohol gedrenkt wattenschijfje om de huid te ontvetten. Schilfers en korsten worden zorgvuldig verwijderd en alle oppervlakken van de plekken worden voorzichtig ruw gemaakt. Geprobeerd wordt bloeding te voorkomen.

Aanbrengen van de gel

Ameluz wordt aangebracht als een laagje van ongeveer 1 mm dik op de gehele plekken of de gehele gebieden en op ongeveer 5 mm van het omringende gebied met door een handschoen beschermde vingertoppen of met een spatel. Er moet een afstand van minstens 1 cm tot ogen en slijmvliezen worden aangehouden. Afspoelen met water als er sprake is van een dergelijk contact. Vervolgens moet de gel ongeveer 10 minuten drogen alvorens een niet licht doorlatend verband op de behandelplaats wordt aangebracht. Het verband wordt na 3 uur verwijderd. De resterende gel wordt afgeveegd.

Belichting met een rode lamp

Na reiniging wordt het gehele behandelde gebied belicht met een rode lichtbron. De werkzaamheid en bijwerkingen, zoals pijn van voorbijgaande aard zijn afhankelijk van de lichtbron die wordt gebruikt. Zowel de patiënt als de zorgverleners moeten zich houden aan eventuele veiligheidsinstructies, die zijn meegeleverd met de voor de behandeling gebruikte lichtbron. Zij dienen allen een geschikte beschermende bril te dragen tijdens de belichting. Gezonde onbehandelde huid hoeft niet te worden beschermd.

Behandeling van plekken en velden met actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid met natuurlijk daglicht

Overwegingen vóór de behandeling

Gebruik alleen behandeling met natuurlijk daglicht als het weer geschikt is om gedurende twee uur comfortabel buiten te blijven (met temperaturen > 10 °C). Als het regenachtig is, of de kans groot is dat het dat wordt, mag u behandeling met natuurlijk daglicht niet gebruiken.

Vorbereiding van de plekken

Breng 15 minuten voor de behandeling van plekken zonnebrandcrème aan op huid die aan de zon wordt blootgesteld. Gebruik alleen zonnebrandcrème met chemische filters en zonbeschermingsfactor 30 of hoger. Gebruik geen zonnebrandcrème met fysieke filters, zoals titaniumdioxide, zinkoxide, aangezien deze de absorptie van licht belemmeren en daardoor de werkzaamheid kunnen beïnvloeden.

Veeg vervolgens het gebied waar de gel wordt aangebracht schoon met een in alcohol gedrenkt wattenschijfje om de huid te ontvetten. Verwijder schilfers en korsten voorzichtig en maak alle oppervlakken van de plekken voorzichtig ruw. Zorg ervoor dat u geen bloedingen veroorzaakt.

Aanbrengen van de gel

Breng Ameluz in een dun laagje aan op de gehele plekken of gebieden en ongeveer 5 mm van het omringende gebied met de door een handschoen beschermde vingertoppen of met een spatel. Vermijd contact met de ogen en slijmvliezen door een afstand van ten minste 1 cm in acht te nemen. Spoel met water als dergelijk contact toch plaatsvindt.

Een niet-lichtdoorlatend verband is niet nodig. Veeg de gel niet af gedurende de gehele behandelsessie met natuurlijk daglicht.

Belichting met natuurlijk daglicht voor de behandeling van actinische keratose

Als de weersomstandigheden geschikt zijn (zie hierboven Overwegingen vóór de behandeling), moet u binnen 30 minuten na het aanbrengen van de gel naar buiten gaan en gedurende 2 uur aaneengesloten in vol daglicht blijven. U mag in de schaduw blijven bij warm weer. Als de tijd buiten wordt onderbroken, moet u deze compenseren met een langere belichtingstijd. Was de resterende gel af na afloop van de twee uur durende blootstelling aan licht.

Behandeling van plekken en velden met actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid met een lamp voor kunstmatig daglicht

Voor het gebruik van Ameluz met een lamp voor kunstmatig daglicht is specifieke apparatuur en kennis op het gebied van fotodynamische therapie noodzakelijk. Daarom wordt deze behandeling uitgevoerd op de praktijk van de arts.

Voorbereiding van de plekken

Het gebied waar het middel moet worden aangebracht, wordt schoongeveegd met een in alcohol gedrenkt wattenschijfje om de huid te ontvetten. Schilfers en korsten worden zorgvuldig verwijderd en alle oppervlakken van de plekken worden voorzichtig ruw gemaakt. Geprobeerd wordt bloeding te voorkomen.

Aanbrengen van de gel

Een dun laagje Ameluz wordt aangebracht op de gehele plekken of gebieden en ongeveer 5 mm van het omringende gebied met de door de handschoenen beschermde vingertoppen of met een spatel. Er moet een afstand van ten minste 1 cm tot de ogen en slijmvliezen in acht worden genomen. Spoel met water als dergelijk contact toch plaatsvindt.

Incubatie en belichting met een lamp voor kunstmatig daglicht

Na het aanbrengen moet de totale behandeling (waarbij incubatie en belichting zijn meegeteld) 2 uur duren en mag deze niet langer dan 2,5 uur duren. Belichting moet echter starten binnen 0,5 tot 1 uur na het aanbrengen van de gel. Tijdens de incubatie is geen occlusief verband nodig. Het kan optioneel worden gebruikt, maar moet op zijn laatst vóór de belichting worden verwijderd. Zowel patiënten als beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich tijdens de therapie houden aan eventuele veiligheidsinstructies die zijn meegeleverd met de lichtbron. Het is niet nodig om gezonde onbehandelde huid te beschermen. Na de blootstelling aan licht moet de resterende gel worden afgeveegd.

Aantal behandelingen

- Plekken en gebieden van actinische keratosen worden behandeld met één sessie.
- Basocellulair carcinoom wordt behandeld met twee sessies, met een periode van één week tussen de sessies.

Drie maanden na de behandeling moeten de behandelde plekken worden beoordeeld. Uw arts bepaalt hoe goed elke huidplek heeft gereageerd; de behandeling moet op dit moment mogelijk worden herhaald.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen op de toedieningsplaats doen zich voor bij ongeveer 9 op de 10 gebruikers en duiden erop dat de betreffende cellen reageren op de behandeling.

Over het algemeen zijn de bijwerkingen licht of matig van aard en ze doen zich vaak voor tijdens de belichting of 1 tot 4 dagen daarna. In sommige gevallen kunnen ze echter 1 tot 2 weken of zelfs langer aanhouden. In zeldzame gevallen kan het door bijwerkingen, bijv. pijn, noodzakelijk zijn de belichting te onderbreken of stop te zetten. Na langere tijdsperioden leidt behandeling met Ameluz vaak tot voortgezette verbetering in de parameters voor de huidkwaliteit.

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Ameluz met een rode lamp. Uit het onderzoek met Ameluz met natuurlijk of kunstmatig daglicht bleken vergelijkbare bijwerkingen, maar, met name voor pijn, met een lagere intensiteit. Sommige reacties zijn waargenomen op de toedieningsplaats vóór het gebruik van licht.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

- reacties op de toedieningsplaats
 - roodverkleuring van de huid
 - pijn (waaronder brandende pijn)
 - irritatie
 - jeuk
 - zwelling van weefsel door een teveel aan vocht
 - korstvorming
 - huidschilfering
 - verharding
 - abnormale gewaarwordingen, zoals prikkend gevoel, tintelingen of gevoelloosheid

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- reacties op de toedieningsplaats
 - vorming van blaasjes
 - afscheiding
 - schaafwond
 - andere reactie
 - onaangenaam gevoel
 - verhoogde gevoeligheid voor pijn
 - bloeding
 - warmtegevoel
- hoofdpijn

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- reacties op de toedieningsplaats
 - kleurverandering
 - puistjes
 - zweervorming
 - zwelling
 - ontsteking
 - eczeem met puistjes
 - allergische reactie¹
- vorming van blaren
- droge huid
- zwelling van ooglid door een teveel aan vocht, wazig zien, verminderd gezichtsvermogen
- onaangenaam, abnormaal gevoel bij aanraking
- koude rillingen
- het warm hebben, koorts, opvliegers
- tijdelijk geheugenverlies¹
- pijn
- nervositeit
- wondsecretie

- vermoeidheid
- huiduitslag, rode of paarse vlekken op het lichaam
- zweervorming
- zwelling
- strakke huid

¹ Gegevens van na het in de handel brengen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de tube en de doos achter EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De tube zorgvuldig gesloten houden na eerste opening. Voer geopende tubes 4 maanden na eerste opening af.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is 5-aminolevulinezuur.
1 g Ameluz bevat 78 mg 5-aminolevulinezuur (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
dinatriumfosfaatdihydraat, isopropylalcohol, polysorbaat 80, gezuiverd water, natriumbenzoaat (E211), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sojafosfatidylcholine, middellangeketentriglyceriden, xanthaangom. Zie rubriek 2.

Hoe ziet Ameluz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ameluz is een witte tot gelige gel.

Elke doos bevat één aluminium tube met 2 g gel afgesloten met een schroefdop van polyethyleen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Duitsland

Tel. +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90

E-mail: ameluz@biofrontera.com

Fabrikant

Biofrontera Pharma GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Duitsland
Tel. +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90
E-mail: ameluz@biofrontera.com

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Biofrontera Pharma GmbH
Německo
Tel: +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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).