

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ameluz 78 mg/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram (g) gel inneholder 78 mg av 5-aminolevulinsyre (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Ett gram gel inneholder 2,4 mg natriumbenzoat (E211), 3 mg soyafosfatidylkolin og 10 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Hvit til gulaktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av mild til moderat aktinisk keratose (Olsen grad 1 til 2: se pkt. 5.1) og av feltkanserisering hos voksne.

Behandling av overfladisk og/eller nodulært basalcellekarsinom som ikke er egnet for kirurgisk behandling på grunn av mulig behandlingsrelatert morbiditet og/eller dårlig kosmetisk utfall hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ameluz skal kun administreres etter veiledning fra lege, sykepleier eller annet helsepersonell som har erfaring med bruk av fotodynamisk behandling.

Dosering hos voksne

For behandling av aktinisk keratose (AK) i ansiktet og hodebunnen, skal én omgang med fotodynamisk behandling (med dagslys eller rødt lys) administreres for enkeltlesjoner eller multiple lesjoner eller hele felt med kanserisering (hudområder der flere AK-lesjoner omgis av et område med aktinisk eller solindusert skade innenfor et begrenset felt). For behandling av aktinisk keratose (AK) på kroppsområdene overkropp, nakke eller ekstremiteter, skal én omgang med fotodynamisk behandling med smalspektret rødt lys administreres. Behandlede aktiniske keratoselesjoner eller felt skal evalueres 3 måneder etter behandling. Behandlede lesjoner eller felt som ikke er helt borte etter 3 måneder skal behandles på nytt.

For behandling av basalcellekarsinom (BCC), skal to omganger med fotodynamisk behandling med rødt lys administreres for enkeltlesjoner eller multiple lesjoner med et intervall på omkring én uke mellom omgangene. Basalcellekarsinomlesjoner skal evalueres 3 måneder etter siste behandling. Behandlede lesjoner som ikke er helt borte etter 3 måneder skal behandles på nytt.

Pediatriisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Ameluz i den pediatriiske populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ameluz er til bruk på huden.

Behandling av AK, feltkanserisering og BCC ved bruk av rødt lys:

- a) *Preparering av lesjoner:* Før Ameluz administreres skal alle lesjoner varsomt tørkes av med en bomullsdott dyppet i etanol eller isopropanol for å avfette huden helt. Skjell og skorper skal fjernes grundig og alle lesjonene gjøres varsomt ru. Dette skal gjøres varsomt for å unngå blødning. Nodulære BCC-lesjoner er ofte dekket av et intakt epidermkeratinlag som må fjernes. Eksponert tumormateriale må fjernes forsiktig uten at det forsøkes å skjære bort noe utenfor tumorgrensene.
- b) *Applisering av gelen:* Ameluz skal appliseres på lesjonsområdet eller hele kanseriserte felter på omkring 20 cm² ved bruk av hanskekledde fingertupper eller en spatel. Gelen bør dekke lesjonene eller hele feltet og omtrent 5 mm av omliggende område med et lag som er omtrent 1 mm tykt. La gelen tørke i omtrent 10 minutter, før en lystett bandasje plasseres over behandlingsstedet. Etter 3 timer med inkubasjon skal bandasjen fjernes og gjenværende gel tørkes av. Gelen kan appliseres på frisk hud rundt lesjonene, mens applisering nær øyne, nesebor, munn, ører eller slimhinner skal unngås (hold en avstand på 1 cm). Direkte kontakt mellom Ameluz og øyne eller slimhinner skal unngås. I tilfelle utilsiktet kontakt er det anbefalt å skylle med vann.
- c) *Belysning:* Umiddelbart etter at lesjonene er rengjort, skal hele behandlingsområdet belyses med rødt lys, enten med et smalt spektrum på omtrent 630 nm og en lysdose på omtrent 37 J/cm² eller et bredere og kontinuerlig spektrum i området mellom 570 og 670 nm med en lysdose på mellom 75 og 200 J/cm². Det er viktig å sikre at korrekt lysdose administreres. Lysdosen avgjøres av faktorer som størrelsen på lysfeltet, avstanden mellom lampen og huden og belysningstiden. Disse faktorene varierer med lampetype. Lysdosen som leveres skal overvåkes dersom en egnet detektor er tilgjengelig. Under belysningen skal lampen fikseres ved den avstand fra huden som indikeres i bruksanvisningen. En smalspektret lampe anbefales for å oppnå høyere legingsrate. Symptomatisk behandling av forbigående bivirkninger kan vurderes. Et bredere og kontinuerlig spektrum kan brukes hvis en smalspektret lyskilde ikke tolereres (se pkt. 4.8 og 5.1). Se også pkt. 6.6.

Merk: Effekten av Ameluz for behandling av AK på kroppsområdene overkropp, nakke og ekstremiteter er bare påvist ved anvendelse av smalspektret fotodynamisk behandling. Det er ingen data for disse kroppsområdene med bredspektret fotodynamisk behandling eller med fotodynamisk dagslysbehandling.

Behandling av AK og feltkanserisering med dagslys:

- a) *Anvisninger før behandling:* Dagslysbehandling bør bare brukes dersom forholdene er egnet for et komfortabelt opphold ute i to timer (med temperaturer > 10 °C). Hvis det regner, eller det er sannsynlig at det blir regn, bør dagslysbehandling ikke brukes.
- b) *Preparering av lesjoner:* Solkrem skal påføres 15 minutter før forbehandling av lesjoner for å beskytte solutsatt hud. Kun solkrem med kjemiske filtre og solfaktor 30 eller høyere skal brukes. Solkremer med fysiske filtre som titandioksid, sinkoksid osv. skal ikke brukes, da disse hemmer lysabsorpsjon og derfor kan påvirke effekten. Før Ameluz administreres skal alle lesjoner varsomt tørkes av med en bomullsdott dyppet i etanol eller isopropanol for å avfette huden helt. Skjell og skorper skal fjernes forsiktig og alle lesjonene gjøres varsomt ru. Dette skal gjøres varsomt for å unngå blødning.

- c) *Applisering av gelen*: Ameluz skal appliseres som et tynt lag på lesjonsområdet eller hele kanceriserte felter ved bruk av hanskekledde fingertupper eller en spatel. Gelen bør dekke lesjonene eller hele feltet og omtrent 5 mm av omliggende område. Det er ikke nødvendig med okklusiv bandasje. Gelen kan appliseres på frisk hud rundt lesjonene, mens applisering nær øyne, nesebor, munn, ører eller slimhinner skal unngås (hold en avstand på 1 cm). Direkte kontakt mellom Ameluz og øyne eller slimhinner skal unngås. I tilfelle utilsiktet kontakt er det anbefalt å skylle med vann. Gelen skal ikke tørkes av mens dagslysbehandling pågår.
- d) *Belysning ved bruk av dagslys for behandling av AK*: Dersom forholdene er egnede (se avsnitt a. *Anvisninger før behandling*), skal pasientene gå utendørs innen 30 minutter etter at gelen er påført og oppholde seg i fullt dagslys i 2 kontinuerlige timer. Det er akseptabelt å søke tilflukt i skyggen i varmt vær. Avbrudd av tiden utendørs bør kompenseres av en lengre belysningstid. Resterende gel blir fjernet etter avsluttet lyseksponering.

Lesjonene skal revurderes etter tre måneder, og ved denne kontrollen kan man hvis ønskelig gjenta behandlingen for lesjoner eller felt med utilstrekkelig respons. Det anbefales at responsen til BCC-lesjoner bekreftes via histologisk undersøkelse av biopsimateriale, hvis det anses som nødvendig. Av den grunn anbefales grundig, langsiktig klinisk overvåking av BCC med histologi om nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, porfyriner, soya eller peanøtter, eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri
- Kjente fotodermatoser av varierende patologi og frekvens, f.eks. stoffskifteforstyrrelser som aminoaciduri, idiopatiske eller immunologiske forstyrrelser som polymorfe lysreaksjoner, genetiske forstyrrelser som xeroderma pigmentosum, og sykdommer som utløses eller forverres av eksponering for sollys som lupus erythematosus eller pemphigus erythematosus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for transitorisk global amnesi (TGA)

Fotodynamisk behandling (PDT) kan være en utløsende faktor for transitorisk global amnesi i svært sjeldne tilfeller. Selv om den nøyaktige mekanismen ikke er kjent, kan stress og smerte som er forbundet med PDT, øke risikoen for å utvikle transitorisk amnesi. Hvis amnesi observeres må PDT seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8).

Bruk av immunsuppressive legemidler

Ettersom en inflammatorisk respons er viktig for effekten av PDT, ble pasienter som fikk behandling med immunsuppressive legemidler utelukket fra studiene som undersøkte effekt og sikkerhet av Ameluz. Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Ameluz hos pasienter som tar immunsuppressive legemidler. Derfor anbefales det ikke å bruke immunsuppressive legemidler under behandling med Ameluz.

Ameluz skal ikke brukes på blødende lesjoner

Hver blødning må stanses før applisering av gelen. Erfaring mangler for bruk av Ameluz hos pasienter med arvede eller ervervede koagulasjonsdefekter. Spesiell forsiktighet bør utvises for å unngå blødning under behandling av lesjoner hos slike pasienter (se pkt. 4.2).

Risiko for irritasjon av slimhinner og øyne

Ameluz kan forårsake irritasjon av slimhinner og øyne. Hjelpestoffet natriumbenzoat kan være mildt irriterende på hud, øyne og slimhinner. Propylenglykol kan forårsake irritasjon. Spesiell forsiktighet bør utvises for å unngå applisering av Ameluz i øyne eller på slimhinner. I tilfelle utilsiktet kontakt må stedet skylles med vann.

Ameluz bør ikke brukes på hudområder påvirket av andre sykdommer eller tatoveringer
Behandlingens suksess og vurdering kan svekkes dersom det behandlede området påvirkes av hudsykdommer (hudbetennelse, lokalisert infeksjon, psoriasis, eksem og malign hudkreft) samt tatoveringer. Erfaring mangler i disse situasjonene.

Ameluz gir en transitorisk forsterkning av fotosensitivitet

All UV-behandling skal avsluttes før behandling. Som en generell forholdsregel skal soleksponering på behandlede lesjoner og omliggende hud unngås i omtrent 48 timer etter behandling. Samtidig bruk av legemidler med kjent fototoksisk eller fotoallergisk potensiale, som johannesurt, griseofulvin, tiaziddiuretika, sulfonurea, fenotiaziner, sulfonamider, kinoloner og tetrasykliner kan forsterke den fototoksiske reaksjonen på fotodynamisk behandling.

Risiko for allergisk reaksjon

Ameluz inneholder soyafosfatidylkolin og skal ikke appliseres hos pasienter med kjent allergi overfor peanøtter eller soya (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ameluz øker ikke plasmanivåene av 5-aminolevulinsyre eller protoporfyrin IX etter utvortes påføring. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av 5-aminolevulinsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Ameluz under graviditet.

Amming

Det er ukjent om 5-aminolevulinsyre/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 12 timer etter behandling med Ameluz.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av 5-aminolevulinsyre på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ameluz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med Ameluz ble lokale hudreaksjoner ved applikasjonsstedet observert hos de fleste av pasientene behandlet for aktinisk keratose og basalcellekarsinom. Dette er som forventet da behandlingsprinsippet for fotodynamisk behandling er basert på fototoksiske effekter av protoporfyrin IX som syntetiseres fra virkestoffet 5-aminolevulinsyre.

De vanligste symptomene er irritasjon på applikasjonsstedet, erytem, smerter og ødem. Intensiteten av disse virkningene avhenger av hvilken type belysning som brukes for fotodynamisk behandling. De økte virkningene samsvarer med den høyere legingsraten ved bruk av smalspektrale lamper (se pkt. 5.1). Intensiteten av bivirkninger, særlig smerter, var mildere når Ameluz ble brukt i kombinasjon med dagslys-PDT.

De fleste bivirkningene forekommer under belysningen eller like etter. Symptomene er vanligvis av mild eller moderat intensitet (forskerens vurdering på en 4-punkts skala), og varer i 1 til 4 dager i de

fleste tilfeller; i enkelte tilfeller kan de imidlertid vedvare i 1 til 2 uker eller til og med lenger. I sjeldne tilfeller krevde bivirkninger opphold eller seponering av belysningen.

Tabell over bivirkninger

Forekomsten av bivirkninger hos 624 pasienter eksponert for fotodynamisk behandling med Ameluz i pivotale kliniske studier er oppgitt nedenfor. Ingen av disse bivirkningene var alvorlige. Tabellen inkluderer også alvorlige bivirkninger som ble rapportert etter markedsføring. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Sammendrag av relaterte bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med fotodynamisk behandling med 5-aminolevulinsyre

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	På applikasjonsstedet: Pustler Ikke på applikasjonsstedet: Pustuløst utslett
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Transitorisk global amnesi (inkl. forvirring og manglende orienteringsevne)*, dysestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Øyelokkødem, tåkesyn, nedsatt syn
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blemme, tørr hud, petekkier, stram hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	På applikasjonsstedet: Erytem, smerter (inkl. brennende smerte), irritasjon, pruritus, ødem, skorpe, flassing, indurasjon, parestesi
	Vanlige	På applikasjonsstedet: Vesikler, utsondring, erosjon, reaksjon, ubehag, hyperalgesi, hemoragi, varme
	Mindre vanlige	På applikasjonsstedet: Misfarging, sår, hevelse, inflammasjon, infisert eksem, overfølsomhet* ¹ Ikke på applikasjonsstedet: Frysninger, varmefølelse, pyreksi, smerter, fatigue, sår, hevelser
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Sårsekresjon
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hetetokter

* Data fra tiden etter markedsføring.

¹ Denne reaksjonen forekommer også før belysning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering etter utvortes bruk er usannsynlig og har ikke vært rapportert i kliniske studier. Dersom Ameluz svelges ved et uhell er systemisk toksisitet usannsynlig. Beskyttelse mot sollys i 48 timer og observasjon er allikevel anbefalt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, sensitiverere brukt i fotodynamisk terapi/strålingsterapi, ATC-kode: L01X D04

Virkningsmekanisme

Etter lokal applikasjon av 5-aminolevulinsyre (ALA) metaboliseres stoffet til protoporfyrin IX (PpIX), en fotoaktiv forbindelse som akkumuleres intracellulært i de behandlede aktiniske keratose- og basalcellekarsinomlesjonene. Protoporfyrin IX aktiveres ved belysning med rødt lys med egnet bølgelengde og energi. I nærvær av oksygen dannes reaktive oksygenforbindelser. Sistnevnte forårsaker skade på cellekomponenter og ødelegger til slutt målcellene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av aktinisk keratose (AK) og feltkanserisering:

Effekten og sikkerheten av Ameluz for behandling av aktinisk keratose (AK) har blitt evaluert hos 746 pasienter som var innmeldt i kliniske studier. I klinisk fase III ble totalt 486 pasienter behandlet med Ameluz. Alle pasientene hadde minst 4 milde til moderate aktiniske keratoselesjoner. Forberedelse av applikasjonsstedet og inkubasjonens varighet fulgte beskrivelsen under pkt. 4.2. Dersom de ikke var helt borte 12 uker etter første behandling ble lesjonene eller de kanceriserte feltene behandlet enda en gang med et identisk regime.

A) Fotodynamisk behandling med rødt lys for AK i ansiktet og hodebunnen

I studie ALA-AK-CT002, en randomisert, observatørblindet klinisk studie med 571 AK-pasienter og en oppfølgingsvarighet på 6 og 12 måneder, ble fotodynamisk behandling med Ameluz testet for non-inferioritet mot en kommersielt registrert krem inneholdende 16 % metylaminolevulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oksopentanoat]) og for å teste om den var bedre enn placebo. Den røde lyskilden var enten en smalspektret lampe (Aktilite CL 128 eller Omnilux PDT) eller en lampe med et bredere og kontinuerlig lysspekter (Waldmann PDT 1200 L, eller Hydrosun Photodyn 505 eller 750). Det primære sluttpunktet var fullstendig leging 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen. Ameluz (78,2 %) var signifikant mer effektiv enn MAL (64,2 % [97,5 % KI: 5,9; uendelig]) og placebo (17,1 % [95 % KI: 51,2; 71,0]). Raten for fullstendig leging av lesjoner var høyere for Ameluz (90,4 %) sammenlignet med MAL (83,2 %) og placebo (37,1 %). Legingsrate og tolerabilitet var avhengig av belysningskilden. Følgende tabell presenterer effekt og bivirkningene forbigående smerte og erytem som forekom på applikasjonsstedet under fotodynamisk behandling med forskjellige lyskilder:

Tabell 2a: Effekt og bivirkninger (forbigående smerter og erytem) som forekommer på applikasjonsstedet under fotodynamisk behandling med forskjellige lyskilder for behandling av AK i den kliniske studien ALA-AK-CT002

Lyskilde	Legemiddel	Pasienter med fullstendig leging (%)	Erytem på applikasjonsstedet (%)			Smerter på applikasjonsstedet (%)		
			mild	moderat	alvorlig	mild	moderat	alvorlig
Smalspektret	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48

Bredspektret	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klinisk effekt ble revurdert ved oppfølging 6 og 12 måneder etter den siste fotodynamiske behandlingen. Tilbakefallsprosenten etter 12 måneder var litt lavere med Ameluz (41,6 % [95 % KI: 34,4; 49,1]) sammenlignet med MAL (44,8 % [95 % KI: 36,8; 53,0]) og var avhengig av lysspekteret som ble brukt til belysning, og var i favør av smalspektrede lamper. Før man bestemmer seg for å starte en fotodynamisk behandling, bør man ta med i betraktning at sannsynligheten for at en pasient er fullstendig uten lesjoner 12 måneder etter siste behandling er 53,1 % eller 47,2 % for behandling med Ameluz, og 40,8 % eller 36,3 % for MAL-behandling med henholdsvis smalspektrede lamper eller alle lampetyper. Sannsynligheten for at pasienter i Ameluzgruppen kun trengte 1 behandling og var helt uten lesjoner 12 måneder etter fotodynamisk behandling var 32,3 %, og 22,4 % for pasientene i MAL-gruppen, som et gjennomsnitt for alle lamper.

Kosmetisk utfall vurdert 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen (med baseline sammenlagt score 0 ekskludert) ble vurdert som: svært bra eller bra hos 43,1 % av pasientene i Ameluzgruppen, 45,2 % i MAL-gruppen og 36,4 % i placebogruppen; og utilfredsstillende hos henholdsvis 7,9 %, 8,1 % og 18,2 % av pasientene.

I studie ALA-AK-CT003 ble Ameluz også sammenlignet med placebobehandling i en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie som inkluderte 122 AK-pasienter. Den røde lyskilden ga enten et smalt spekter rundt 630 nm med en lysdose på 37 J/cm² (Aktilite CL 128) eller et bredere og kontinuerlig spekter i området mellom 570 og 670 nm med en lysdose på 170 J/cm² (Photodyn 750). Det primære slutt punktet var fullstendig leging 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen. Fotodynamisk behandling med Ameluz (66,3 %) var signifikant mer effektiv enn med placebo (12,5 %, p < 0,0001). Raten for fullstendig leging var høyere for Ameluz (81,1 %) sammenlignet med placebo (20,9 %). Legingsrate og tolerabilitet var avhengig av belysningskilden og i favør av den smalspektrede lyskilden. Klinisk effekt var vedlikeholdt under oppfølgingsperiodene på 6 og 12 måneder etter den siste fotodynamiske behandlingen. Før man bestemmer seg for å starte en fotodynamisk behandling, bør man ta med i betraktning at sannsynligheten for at en pasient er helt uten lesjoner 12 måneder etter siste behandling er 67,5 % eller 46,8 % på behandling med Ameluz med henholdsvis smalspektrede lamper eller alle lampetyper. Sannsynligheten for at kun én behandling med Ameluz var nødvendig og at huden var fullstendig leget 12 måneder senere, var gjennomsnittlig 34,5 % med alle lamper.

Tabell 2b: Effekt og bivirkninger (forbigående smerter og erytem) som forekommer på applikasjonsstedet under fotodynamisk behandling med forskjellige lyskilder for behandling av AK i den kliniske studien ALA-AK-CT003

Lyskilde	Legemiddel	Pasienter med fullstendig leging (%)	Erytem på applikasjonsstedet (%)			Smerter på applikasjonsstedet (%)		
			mild	moderat	alvorlig	mild	moderat	alvorlig
Smalspektret	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Bredspektret	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

I begge AK-studiene ALA-AK-CT002 og –CT003 var legingsraten høyere etter belysning med smalspektrede lysenheter, men forekomst og intensitet av reaksjoner på administrasjonsstedet (f.eks. forbigående smerter, erytem) økte hos pasienter belyst med disse enhetene (se tabellene ovenfor og pkt. 4.8).

Det kosmetiske utfallet ble vurdert som svært bra eller bra hos 47,6 % av pasientene i Ameluzgruppen sammenlignet med 25,0 % av pasientene i placebogruppen. Hos 3,8 % av pasientene i Ameluzgruppen og hos 22,5 % av pasientene i placebogruppen ble det kosmetiske utfallet vurdert som utilfredsstillende eller svekket.

Feltkanserisering karakteriseres av et hudområde der flere AK-lesjoner er tilstede og hvor det sannsynligvis er et underliggende og omkringliggende område med aktinisk skade (et konsept kjent som feltkanserisering eller feltendring). Omfanget av dette området er kanskje ikke åpenbart visuelt eller ved fysisk undersøkelse. I en tredje, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie, ALA-AK-CT007,

som inkluderte 87 pasienter, ble Ameluz og placebo sammenlignet på hele behandlingsfelt (feltkanserisering) som inneholdt 4 til 8 AK-lesjoner i et feltområde på maksimalt 20 cm². Den røde lyskilden ga et smalere spekter på rundt 635 nm med en lysdose på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz var overlegen overfor placebo med hensyn til raten for fullstendig leging hos pasienter (henholdsvis 90,9 % vs. 21,9 % for Ameluz og placebo, $p < 0,0001$) og fullstendig leging av lesjon (henholdsvis 94,3 % vs. 32,9 %, $p < 0,0001$), som kontrollert 12 uker etter den siste PDT. Hos 96,9 % av pasientene med AK i ansiktet eller pannen ble alle lesjoner borte, hos 81,8 % av pasientene med AK i hodebunnen ble alt borte. Lesjoner av mild alvorlighetsgrad ble borte hos 99,1 % vs. 49,2 %, mens lesjoner av moderat alvorlighetsgrad ble borte hos 91,7 % vs. 24,1 % etter behandling med henholdsvis Ameluz og placebo. Etter bare 1 PDT var fullstendig leging et resultat hos 61,8 % vs. 9,4 %, og fullstendig leging av lesjon et resultat hos 84,2 % vs. 22,0 % for henholdsvis Ameluz og placebo.

Klinisk effekt ble opprettholdt i løpet av oppfølgingsperioder på 6 og 12 måneder etter den siste PDT. Etter behandling med Ameluz var henholdsvis 6,2 % av lesjonene tilbakevendende etter 6 måneder og ytterligere 2,9 % etter 12 måneder (placebo: henholdsvis 1,9 % etter 6 måneder og ytterligere 0 % etter 12 måneder). Tilbakefallsprosenten var 24,5 % og 14,3 % etter 6 måneder, og ytterligere 12,2 % og 0 % etter 12 måneder for henholdsvis Ameluz og placebo.

Feltbehandlingen gitt i denne studien tillot vurdering av hudens kvalitetsendringer ved studiestart og 6 og 12 måneder etter siste PDT etter alvorlighetsgrad. Prosentandelen av pasienter med hudskade før PDT og 12 måneder etter PDT er oppført i tabellen nedenfor. Alle hudkvalitetsparametere i det behandlede området ble kontinuerlig forbedret opp til 12-måneders oppfølgingstidspunkt.

Tabell 3a: Hudkvalitetsparametre i det behandlede området ved 12-måneders oppfølging (ALA-AK-CT007)

Type hudskade	Alvorlighetsgrad	Ameluz		Placebo	
		Før PDT (%)	12 måneder etter PDT (%)	Før PDT (%)	12 måneder etter PDT (%)
Ruhet/tørrhet/flassing	Ingen	15	72	11	58
	Mild	50	26	56	35
	Moderat/alvorlig	35	2	33	8
Hyperpigmentering	Ingen	41	76	30	62
	Mild	52	24	59	35
	Moderat/alvorlig	7	0	11	4
Hypopigmentering	Ingen	54	89	52	69
	Mild	43	11	44	27
	Moderat/alvorlig	4	0	4	4
Skjoldete eller ujevn pigmentering	Ingen	52	82	48	73
	Mild	44	17	41	15
	Moderat/alvorlig	4	2	11	12
Arrdannelse	Ingen	74	93	74	89
	Mild	22	7	22	12
	Moderat/alvorlig	4	0	4	0
Atrofi	Ingen	69	96	70	92
	Mild	30	4	30	8
	Moderat/alvorlig	2	0	0	0

B) Fotodynamisk behandling med rødt lys for AK i området overkropp, nakke og ekstremiteter

I den kliniske studien ALA-AK-CT010 ble effekten av Ameluz i behandling av AK på andre kroppsområder (ekstremiteter, overkropp og nakke) sammenlignet med placebobehandling i en randomisert, dobbeltblindet, intraindividuell fase III-studie. 50 pasienter med 4–10 AK-er på motsatte steder av ekstremiteter og/eller overkropp/nakke. Den røde lyskilden ga et smalt spekter rundt 635 nm ved en lett dose på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primære endepunktet var total lesjonsleging 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen. Ameluz var bedre enn placebo med hensyn til gjennomsnittlig fullstendig leging av lesjon (henholdsvis 86,0 % mot 32,9 %) og fullstendig leging av pasient (67,3 % mot 12,2 % for henholdsvis Ameluz og placebo), kontrollert 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen. Frekvensen av lesjoner vurdert som fullstendig leget av forskeren og samtidig leget i henhold til histopatologi fra en biopsi var imidlertid lavere i begge grupper: 70,2 % i Ameluz- og 19,1 % i placebogruppen.

C) Fotodynamisk behandling med dagslys for AK i ansiktet og hodebunnen

Effekten av Ameluz i kombinasjon med dagslys-PDT ble testet i en randomisert, observatørblindet, intraindividuell klinisk fase III-studie (ALA-AK-CT009) med 52 innmeldte pasienter med 3-9 AKs på hver side av ansiktet og/eller hodebunnen. Ameluz ble testet for non-inferioritet mot krem inneholdende 16 % metylaminovulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oksopentanoat]) som var kommersielt registrert for dagslys-PDT. Hver side av ansiktet/hodebunnen ble behandlet med ett av de to legemidlene. Dagslys-PDT ble gjennomført utendørs i 2 kontinuerlige timer i fullt dagslys. På solskinnsdager kunne det søkes tilflukt i skyggen dersom pasienten følte ubehag i direkte sollys. I perioder med regn eller innendørsopphold ble utendørs eksponeringen tilsvarende forlenget. Det er mulig at det ikke er tilstrekkelig med dagslys i vintermånedene i noen europeiske land. Fotodynamisk dagslysbehandling med Ameluz er mulig året rundt i Sør-Europa, fra februar til oktober i Mellom-Europa og fra mars til oktober i Nord-Europa.

Fullstendig legingsrate for Ameluz i kombinasjon med en enkelt dagslys-PDT var 79,8 % sammenlignet med 76,5 % for MAL. Studien demonstrerte non-inferioritet av Ameluz sammenlignet med MAL-krem [nedre 97,5 % konfidensgrense 0,0]. Bivirkninger og tolerabilitet var sammenlignbare for begge behandlingene. Klinisk effekt ble revurdert med oppfølging 6 og 12 måneder etter den siste fotodynamiske behandlingen (fotodynamisk dagslysbehandling). Gjennomsnittlig tilbakefallsprosent for lesjoner etter 12 måneder var numerisk lavere for Ameluz (19,5 %) sammenlignet med MAL (31,2 %).

Tabell 3b: Total legningsrate (prosent av individuell fullstendig legningsrate) i den kliniske studien ALA-AK-009

	N	BF-200 ALA Gjennomsnittlig + SD (%)	N	MAL Gjennomsnittlig + SD (%)	Nedre 97,5 % konfidensgrense	p-verdi
PPS – non-inferioritet	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – overlegenhet	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Behandling av basalcellekarsinom (BCC):

Effekten og sikkerheten av Ameluz for behandling av basalcellekarsinom (BCC) med en tykkelse på < 2 mm har blitt evaluert hos 281 pasienter som var innmeldt i en klinisk fase III-studie (ALA-BCC-CT008). I denne studien ble totalt 138 pasienter behandlet med Ameluz. Alle pasientene hadde 1 til 3 BCC-lesjoner i ansiktet/pannen, hodebunnen, ekstremiteter og/eller nakke/overkropp. I denne studien ble fotodynamisk behandling med Ameluz testet for non-inferioritet mot krem inneholdende 16 % metylaminolevulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oksopentanoat]). Den røde lyskilden var smalspektret på rundt 635 nm ved en lysdose på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primære slutt punktet var fullstendig pasientleging 12 uker etter den siste fotodynamiske behandlingen. Raten for fullstendig pasientleging av lesjoner for Ameluz var 93,4 % sammenlignet med 91,8 % for MAL-krem. Studien demonstrerte non-inferioritet for Ameluz sammenlignet med MAL-krem (97,5 % KI: -6,5). Av BCC-lesjonene ble 94,6 % leget med Ameluz, 92,9 % med MAL. For nodulær BCC ble 89,3 % av lesjonene leget med Ameluz, 78,6 % med MAL. Bivirkninger og tolerabilitet var

tilsvarende for begge behandlinger. Klinisk effekt ble revurdert ved oppfølging 6 og 12 måneder etter siste fotodynamiske behandling. Tilbakefallsprosenten for lesjoner etter 6 og 12 måneder var henholdsvis 2,9 % og 6,7 % for Ameluz og 4,3 % og 8,2 % for MAL.

Tabell 4: Effekt av fotodynamisk behandling av BCC for alle pasienter og valgte undergrupper i den kliniske studien ALA-BCC-CT008

	Ameluz Pasient- antall n (%)	Ameluz Full pasient- leging n (%)	Ameluz Full lesjons- leging n (%)	MAL Pasient- antall n (%)	MAL Full pasient- leging n (%)	MAL Full lesjons- leging n (%)
Totalt	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Undergrupper:						
Pasienter med mer enn 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.a.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.a.
Overfladisk (kun)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulær (kun)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Andre (inkl. blandet overfladisk/nodulær BCC)	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 hodet (kun)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC på overkropp (kun)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Pasientenes fordeling på undergruppene var lik for begge legemidlene og representerer fordelingen i befolkningen generelt, der mer enn 70 % av BCC er plassert i området for hode/overkropp. BCC plassert i dette området tilhører i hovedsak den overfladiske undertypen. Som konklusjon kan det sies at selv om undergruppenes størrelse er for liten til å trekke signifikante konklusjoner om individuelle grupper, er fordelingen av de to legemidlene på de relevante undergruppene veldig lik. Dermed synes det ikke å være plausibelt at dette vil kunne ha negativ effekt på non-inferioritetskravet til primærstudiets endepunkt eller de generelle trendene som ble observert på tvers av alle undergruppene.

I en klinisk studie med formål å undersøke sensibiliseringspotensiale av ALA med 216 friske personer, utviklet 13 personer (6 %) allergisk kontaktdermatitt etter kontinuerlig eksponering i 21 dager for doser med ALA som var høyere enn de dosene som normalt brukes i behandling av AK. Allergisk kontaktdermatitt er ikke observert under normale behandlingsforhold.

Alvorlighetsgraden av aktiniske keratoselesjoner ble gradert i henhold til skalaen beskrevet av Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grad	Klinisk beskrivelse av alvorlighetsgradering
0	ingen AK-lesjon, verken synlig eller palpabel
1	mild flat, rosa makula uten tegn til hyperkeratose og erytem, lett palpabel, med AK som var lettere å føle enn å se
2	moderat rosa til rødaktige papler og erytematøse plakk med hyperkeratotisk overflate, middels tykk AK som lett kan ses og føles
3	alvorlig svært tykk og godt synlig AK

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ameluz i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med aktinisk keratose. Det finnes et klasseunntak for basalcellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Dermal absorpsjon av Ameluz inneholdende radioaktivt merket 5-aminolevulinsyre (ALA) applisert på human hud er studert *in vitro*. Etter 24 timer var gjennomsnittlig kumulativ absorpsjon (inkludert akkumulasjon i dermis) gjennom human hud 0,2 % av administrert dose. Det er ikke utført tilsvarende studier med human hud med aktinisk keratose der overflaten i tillegg er skrapet.

Distribusjon

I en klinisk fase II-studie ble serumnivåene av 5-aminolevulinsyre og protoporfyrin IX (PpIX) og urinnivået av ALA målt før samt 3 og 24 timer etter administrering av Ameluz for fotodynamisk behandling. Ingen av nivåene etter dosering var økt sammenlignet med naturlige nivåer før dosering, noe som viser at det ikke forekommer relevant systemisk absorpsjon etter utvortes administrering.

En farmakokinetisk studie av maksimal bruk ble utført hos 12 pasienter med minst 10 milde til moderate aktinisk keratoselesjoner i ansiktet eller pannen. En hel tube med placebo og Ameluz fulgt av PDT ble påført i en fast rekkefølge med en utvaskingsperiode på 7 dager for å evaluere baseline og Ameluz-avhengige plasmakonsentrasjoner av ALA og PpIX. Hos de fleste pasientene ble det observert en opptil 2,5 ganger økning av ALA-plasmakonsentrasjoner i løpet av de første 3 timene etter applikasjonen av Ameluz, men som fortsatt er innenfor normalområdet for tidligere rapporterte og publiserte endogene ALA-konsentrasjoner. Plasmakonsentrasjonen av metabolitten PpIX var generelt lav hos alle pasienter og det ble ikke observert en tydelig økning av PpIX-plasmakonsentrasjoner etter applikasjonen av Ameluz hos noen av pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på dermale toksisitetstudier eller studier rapportert i litteraturen om toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med ALA.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Xantangummi
Soyafosfatidylkolin
Polysorbat 80
Triglyserider av middels kjedelengde
Isopropylalkohol
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Propylenglykol
Natriumbenzoat (E211)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet tube: 24 måneder

Etter anbrudd: 12 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Hold tuben tett lukket etter anbrudd.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én yttereske inneholdende én aluminiumstube med innvendig epoksyfenollakk og lateksforsegling og skrulokk av polyetylen med høy tetthet. Hver tube inneholder 2 g gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hver lampe skal brukes i henhold til bruksanvisningen. Kun CE-merkede lamper skal brukes, utstyrt med de nødvendige filtre og/eller reflekterende speil for å minimere eksponering for varme, blått lys og ultrafiolett (UV)-stråling. Enhetens tekniske spesifikasjoner må sjekkes før man bruker en spesifikk lyskilde, og alle krav til det tiltenkte lysspektret må være oppfylt. Både pasienten og helsepersonellet som utfører den fotodynamiske behandlingen, skal følge alle sikkerhetsinstruksjoner som medfølger lyskilden som brukes. Under belysningen skal pasienten og helsepersonellet ha på egnede vernebriller. Det er ikke nødvendig å beskytte frisk ubehandlet hud rundt de behandlede aktiniske keratoselesjonene.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tyskland
tlf.: +49-214-87632-66
faks: +49-214-87632-90
e-post: ameluz@biofrontera.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/740/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. desember 2011

Dato for siste fornyelse: 21. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett gram inneholder 78 mg av 5-aminolevulinsyre (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Xantangummi, soyafosfatidylkolin, polysorbat 80, triglyserider av middels kjedelengde, isopropylalkohol, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, propylenglykol, natriumbenzoat (E211), renset vann. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til bruk på huden.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Kastes 12 uker etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Hold tuben tett lukket etter anbrudd.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/740/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Tube

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyre
Til bruk på huden

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 g

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ameluz 78 mg/g gel 5-aminolevulinsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ameluz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ameluz
3. Hvordan du bruker Ameluz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ameluz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ameluz er og hva det brukes mot

Ameluz inneholder virkestoffet 5-aminolevulinsyre. Det brukes til å **behandle**:

- lett følbart til moderat tykk **aktinisk keratose** eller hele områder rammet av aktinisk keratose hos voksne. Aktinisk keratose er visse endringer i det ytterste hudlaget som kan føre til hudkreft.
- overfladisk og/eller knuteformet **basalcellekarsinom** som ikke kan fjernes ved kirurgi på grunn av mulig behandlingsskade og/eller dårlig kosmetisk utfall hos voksne. Basalcellekarsinom er en type hudkreft som kan forårsake rødaktige, skjellete flekker eller én eller flere små nupper som lett blør og ikke leges.

Etter påføring blir virkestoffet i Ameluz et lysaktivt stoff som samles i cellene som er skadet. Belysning med egnet lys produserer reaktive molekyler som inneholder oksygen, som virker mot målcellene. Denne behandlingen er kjent som fotodynamisk behandling (PDT).

2. Hva du må vite før du bruker Ameluz

Bruk ikke Ameluz dersom:

- du er **allergisk** overfor
 - 5-aminolevulinsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
 - stoffer som aktiveres av lys og som kalles porfyriener
 - soya eller peanøtter
- du har svekket dannelse av rødt blodpigment. Dette kalles **porfyri**
- du har **andre hudtilstander, forårsaket** eller forverret av **lyseksposering**

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Ameluz.

- I svært sjeldne tilfeller kan fotodynamisk behandling øke risikoen for å utvikle midlertidig hukommelsestap.
- Bruk av Ameluz er ikke anbefalt dersom du bruker immunsuppressive legemidler.
- Unngå å bruke Ameluz

- på blødende lesjoner.
- i øyne og på slimhinner.
- på hudområder som er berørt av andre sykdommer eller tatoveringer, fordi det kan hindre resultatet og vurderingen av behandlingen.
- Avslutt all UV-behandling før PDT-behandlingen.
- Unngå soleksponering på behandlede områder og omliggende hud i omtrent 48 timer etter behandling.

Barn og ungdom

Aktinisk keratose og basalcellekarsinomer forekommer ikke hos barn og ungdom bortsett fra i ekstremt sjeldne tilfeller.

Andre legemidler og Ameluz

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du bruker legemidler som forsterker allergiske reaksjoner eller andre skadelige reaksjoner etter lyseksponering, som

- **johannesurt** eller urtemidler med denne: legemidler som brukes til å behandle depresjon
- **griseofulvin**: et legemiddel til behandling av soppinfeksjoner
- **legemidler som er vanddrivende** (via nyrene) med virkestoffer som vanligvis har navn som slutter med "tiazid" eller "tizid", som hydrokloridtiaazid
- visse **legemidler for behandling av diabetes**, som glibenklamid, glimepirid
- **legemidler for behandling av mentale lidelser, kvalme eller oppkast** med virkestoffer som vanligvis har navn som slutter med "azin", som fenotiazin
- **legemidler for behandling av bakterieinfeksjoner** med virkestoffer som vanligvis har navn som begynner med "sulfa" eller som slutter med "oksasin" eller "cyklin", som tetracyklin

Graviditet og amming

Ameluz er ikke anbefalt under graviditet på grunn av utilstrekkelig kunnskap.

Amming skal avbrytes i 12 timer etter påføring av Ameluz.

Kjøring og bruk av maskiner

Ameluz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ameluz inneholder

- 2,4 mg natriumbenzoat (E211) i hver gram gel. Natriumbenzoat kan forårsake lokal irritasjon.
- soyafosfatidylkolin: Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, skal du ikke bruke dette legemidlet.
- propylenglykol: Kan forårsake hudirritasjon.

3. Hvordan du bruker Ameluz

Ameluz brukes kun på huden. Under en behandling kan én eller flere lesjoner (sykelige forandringer) eller hele områder behandles. Belysningskilden ved PDT-behandling av felt eller lesjoner med aktinisk keratose kan være dagslys eller rødt lys. På bakgrunn av hvordan lesjonen din er, vil legen din avgjøre hvilken behandling som skal brukes.

Belysningskilden for PDT-behandling av aktinisk keratose på kroppsområdene overkropp, nakke eller armer og ben er et smalspektret rødt lys. Det finnes ingen data om effekten av bredspektret lys eller dagslys-PDT for disse kroppsområdene.

Belysningskilden ved PDT av basalcellekarsinom er alltid rødt lys.

Behandling av lesjoner eller felt med aktinisk keratose og basalcellekarsinom ved bruk av rødt lys

Preparering av lesjoner

Området som skal behandles tørkes varsomt med en bomullsdott dyppet i alkohol for å avfette huden. Skjell og skorper fjernes deretter forsiktig og alle lesjoner skrapes for å gjøre dem ru. Vær varsom for å unngå blødning.

Påføring av gelen

Ameluz påføres slik at gelen danner et 1 mm tykt lag over hele lesjonen eller feltet, og omtrent 5 mm av omliggende område, ved bruk av hanskekledde fingertupper eller en spatel.

Unngå kontakt med øyne, nesebor, munn, ører, slimhinner eller blødende lesjoner. Hold en avstand på minst 1 cm. Skyll med vann hvis slik kontakt skjer.

La gelen tørke i omtrent 10 minutter før en lystett bandasje plasseres over behandlingsstedet.

Bandasjen fjernes etter 3 timer. Overflødig gel tørkes av.

Belysning med rødt lys

Bruk av Ameluz krever spesifikk kunnskap om fotodynamisk behandling ettersom det kan være nødvendig å bruke rødt lys.

Umiddelbart etter rengjøring skal hele behandlingsområdet belyses med rødt lys. Effekt og bivirkninger som midlertidige smerter, avhenger av lyskilden som brukes. Både pasienter og helsepersonalet skal følge sikkerhetsinstruksjonene som følger med lyskilden som brukes under behandling. Alle skal bruke egnede vernebriller under belysningen. Det er ikke nødvendig å beskytte frisk, ubehandlet hud.

Behandling av lesjoner og felt med aktinisk keratose ved bruk av dagslys

Anvisninger før behandling

Bruk kun dagslysbehandling dersom forholdene er egnet for et komfortabelt opphold ute i to timer (med temperaturer > 10 °C). Hvis det regner, eller det er sannsynlig at det blir regn, bør du ikke bruke dagslysbehandling.

Preparering av lesjoner

Bruk solkrem på solutsatt hud 15 minutter før behandling av lesjoner. Bruk bare solkrem med kjemiske filtre og solfaktor 30 eller høyere. Ikke bruk solkrem med fysiske filtre som titandioksid, sinkoksid, da disse hemmer lysabsorpsjon og derfor kan påvirke effekten.

Området som skal behandles tørkes så med en bomullsdott dyppet i alkohol for å avfette huden. Skjell og skorper fjernes deretter forsiktig og alle lesjoner skrapes for å gjøre dem ru. Vær varsom for å unngå blødning.

Påføring av gelen

Påfør Ameluz som et tynt lag over hele lesjonen eller feltet og omtrent 5 mm av omliggende område, ved bruk av hanskekledde fingertupper eller en spatel.

Unngå kontakt med øyne, nesebor, munn, ører, slimhinner eller blødende lesjoner ved å holde en avstand på minst 1 cm. Skyll med vann hvis slik kontakt skjer.

Lystett bandasje er ikke nødvendig. Tørk ikke av gelen mens dagslysbehandlingen pågår.

Belysning ved bruk av dagslys for behandling av aktinisk keratose

Dersom forholdene er egnede (se ovenfor: Anvisninger før behandling), skal du gå utendørs innen 30 minutter etter at gelen er påført og oppholde deg i fullt dagslys i 2 timer uten avbrudd. Det er akseptabelt å søke tilflukt i skyggen i varmt vær. Dersom tiden utendørs får et avbrudd, skal du kompensere dette med en lengre belysningstid. Vask av den resterende gelen etter 2 timer med lyseksposering.

Antall behandlinger

- Lesjoner og felter med aktinisk keratose behandles med én omgang.
- Basalcellekarsinom behandles med to omganger med et intervall på én uke mellom omgangene.

De behandlede lesjonene bør undersøkes 3 måneder etter behandling. Legen din vil avgjøre hvor bra hver hudlesjon har reagert på behandlingen, og det kan hende behandlingen må gjentas på dette tidspunktet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger på påføringsstedet forekommer hos omtrent 9 av 10 brukere og er et tegn på at syke celler reagerer på behandlingen.

Bivirkningene er generelt av mild eller moderat intensitet, og det er typisk at de oppstår under belysningen eller 1 til 4 dager senere. I enkelte tilfeller kan de imidlertid vedvare i 1 til 2 uker eller til og med lenger. I sjeldne tilfeller kan det være nødvendig å avbryte eller stoppe belysningen. Etter flere langvarige perioder fører ofte behandlingen med Ameluz til kontinuerlig forbedring i hudens kvalitet.

Bivirkningene angitt nedenfor har vært rapportert ved bruk av Ameluz sammen med rødt lys. Studier av Ameluz ved bruk av dagslys viste lignende bivirkninger, men med en mildere intensitet.

Noen reaksjoner på påføringsstedet ble observert før bruk av lys.

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- reaksjoner på påføringsstedet
 - rødmende hud
 - smerter (inkl. brennende smerte)
 - irritasjon
 - kløe
 - hevelse i vevet på grunn av overflødig væske
 - skorper
 - flassing
 - hard hud
 - unormal følelse, som prikking, stikking eller nummenhet

Vanlige: kan ramme opptil 1 til 10 personer

- reaksjoner på påføringsstedet
 - blemmer
 - utsondring
 - skrubbsår
 - annen reaksjon
 - ubehag
 - økt følsomhet for smerter
 - blødninger
 - varmefølelse i huden
- hodepine

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 til 100 personer

- reaksjoner på påføringsstedet
 - fargeendring
 - pussfylt blemme
 - sår
 - hevelse
 - betennelse
 - eksem med pussfylte blemmer
 - allergisk reaksjon¹
- blemmer

- tørr hud
- hovne øyelokk på grunn av overflødig væske, tåkesyn eller nedsatt syn
- ubehagelig og unormal følelse ved berøring
- frysninger
- varmfølelse, feber, hetetokter
- midlertidig hukommelsestap¹
- smerter
- nervøsitet
- sårsekret
- tretthet (fatigue)
- utslett, røde eller lilla flekker på kroppen
- sår
- hevelser
- stram hud

¹ Data etter markedsføring

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ameluz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tuben og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Hold tuben tett lukket etter første åpning. Åpnet tube skal kastes etter 12 uker.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ameluz

- Virkestoffer 5-aminolevulinsyre
1 g Ameluz inneholder 78 mg av 5-aminolevulinsyre (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
Dinatriumfosfatdihydrat, isopropylalkohol, polysorbat 80, propylenglykol, rensset vann, natriumbenzoat (E211), natriumdihydrogenfosfatdihydrat, soyafosfatidylkolin, triglyserider av middels kjedelengde, xantangummi. Se avsnitt 2.

Hvordan Ameluz ser ut og innholdet i pakningen

Ameluz er en hvit til gulaktig gel.

Hver eske inneholder én aluminiumstube med 2 g gel lukket med et skrulokk i polyetylen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Tyskland
Tlf.: +49 214 87632 66 Faks: +49 214 87632 90
E-post: ameluz@biofrontera.com

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.