

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ameluz 78 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram (g) gel innehåller 78 mg 5-aminolevulinsyra (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Ett gram gel innehåller 2,4 mg natriumbensoat (E211), 3 mg sojabönsfosfatidylkolin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel.

Vit till gulaktig gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av aktinisk keratos av mild till måttlig svårighetsgrad (Olsen grad 1 till 2, se avsnitt 5.1) och områden med aktiniska keratoser och solskadad hud, s.k. field cancerization, hos vuxna.

Behandling av yttlig och/eller nodulär basalcellscancer som inte lämpar sig för kirurgisk behandling på grund av möjlig behandlingsrelaterad morbiditet och/eller sämre kosmetiskt resultat hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering till vuxna

För behandling av aktiniska keratoser (AK) i ansiktet och hårbotten ska en fotodynamisk behandling (med naturligt dagsljus eller med hjälp av en lampa med artificiellt dagsljus eller rött ljus) ges vid ett behandlingstillfälle vid enstaka eller flera lesioner eller "field cancerization" (hudområden med flera AK-lesioner omgivna av ett område med en aktinisk och solinducerad skada inom ett begränsat fält).

För behandling av aktiniska keratoser (AK) i kroppsregionen bål, hals eller extremiteter ska en fotodynamisk behandling med rött ljus med smalt spektrum ges.

Aktiniska keratoslesioner eller "field cancerization" ska utvärderas tre månader efter behandling. Behandlade lesioner eller områden som inte har läkt ut helt efter 3 månader ska behandlas på nytt.

För behandling av basalcellscancer (BCC), ska fotodynamisk behandling med hjälp av rött ljus ges vid två behandlingstillfällen med cirka en veckas mellanrum vid enstaka eller flera lesioner.

Basalcellscancerlesioner ska utvärderas tre månader efter behandling. Behandlade lesioner som inte har läkt ut helt efter 3 månader ska behandlas på nytt.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Ameluz för en pediatrik population. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ameluz är för kutan användning.

Ameluz ska administreras under vägledning av läkare, sjuksköterska eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av fotodynamisk behandling. När en lampa med rött ljus eller artificiellt dagsljus krävs bör behandlingen utföras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Behandling av AK, ”field cancerization” och BCC med hjälp av rött ljus:

- a) *Förberedelse av lesioner:* Innan Ameluz appliceras, ska alla lesioner torkas av noggrant med en bomullskompress indränkt med etanol eller isopropylalkohol för att avfatta huden. Fjäll och skorpor ska noggrant avlägsnas och alla lesionsytor ska försiktigt ruggas upp. Försiktighet ska iakttas så att blödning undviks. Nodulära BCC-lesioner är ofta täckta av ett intakt epidermalt keratinskikt som ska avlägsnas. Exponerat tumörmaterial ska avlägsnas varsamt utan något försök att excidera utanför tumörens gränser.
- b) *Applicering av gelen:* Ameluz ska appliceras på området med lesioner eller hela området med ”field cancerization” och ungefär 5 mm av det omgivande området i ett lager som är omkring 1 mm tjockt (ett område på cirka 20 cm² per tub). Gelen ska appliceras med hjälp av handsbeklädda fingertoppar eller en spatel, och den ska tillåtas torka i ungefär 10 minuter innan ett ljusstätt förband placeras över behandlingsstället. Efter 3 timmars inkubation ska förbandet avlägsnas och kvarvarande gel torkas bort. Gelen kan administreras på frisk hud runt lesionerna. Direktkontakt med ögon eller slemhinnor ska undvikas (håll ett avstånd på 1 cm). Vid oavsiktlig kontakt rekommenderas sköljning med vatten.
- c) *Belysning:* Efter att lesionerna har rengjorts, belyses hela behandlingsområdet med hjälp av rött ljus, antingen med ett smalt spektrum på omkring 630 nm och en ljusdos på ungefär 37 J/cm² eller ett bredare och kontinuerligt spektrum i intervallet 570 till 670 nm med en ljusdos på 75 till 200 J/cm². Det är viktigt att säkerställa att korrekt ljusdos ges. Den totala ljusdosen bestäms av faktorer såsom irradians (eller motsvarande), ljusfältets storlek, avståndet mellan lampa och hudyta samt belysningstid. Dessa faktorer varierar med lamptypen. Den ljusdos som ges bör kontrolleras om det finns en lämplig detektor tillgänglig. Vid belysning ska lampan vara fäst på det avstånd från huden som anges i användarhandboken. Se även avsnitt 6.6. En smalspektrumlampan rekommenderas för att uppnå högre grad av utläkning. Symtomatisk behandling av tillfälliga biverkningar på administreringsstället kan övervägas. Ett bredare och kontinuerligt spektrum kan användas om ljuskällor med smalt spektrum inte tolereras (se avsnitten 4.8 och 5.1).

Observera: Effekten av Ameluz vid behandling av AK i kroppsregionen bål, hals och extremiteter har endast uppvisats med smalspektrum-PDT. Det saknas uppgifter om dessa kroppsregioner med bredspektrum-PDT eller naturligt eller artificiellt dagsljus-PDT.

Lesionerna ska utvärderas på nytt efter tre månader, då eventuella kvarstående lesioner eller områden kan behandlas på nytt. Det rekommenderas att BCC-lesionernas svar bekräftas med histologisk undersökning av biopsimaterial, om det anses nödvändigt. Därefter rekommenderas noggrann, långvarig klinisk övervakning av BCC, med histologi vid behov.

Behandling av AK och ”field cancerization” i ansikte och hårbotten med naturligt eller artificiellt dagsljus:

- a) *Beaktanden inför behandling:* PDT med naturligt dagsljus ska endast användas under förhållanden då det är möjligt att bekvämt vistas utomhus i två timmar (vid temperaturer > 10 °C). Om det regnar eller är troligt att det kommer att börja regna ska naturlig dagsljusbehandling inte användas. Vid PDT med naturligt dagsljus ska solskyddsmedel appliceras 15 minuter innan förbehandling av lesioner för att skydda solexponerad hud. Endast solskyddsmedel med kemiska filter och solskyddsfaktor 30 eller högre ska användas. Solskyddsmedel med fysiska filter som t.ex.

titandioxid, zinkoxid m.m. ska inte användas eftersom dessa hämmar ljusabsorption och därmed kan påverka effekt.

Vid PDT med artificiellt dagsljus behövs inte solskyddsmedel, eftersom patienten inte exponeras för ultraviolett ljus under belysningen.

- b) *Förberedelse av lesionerna:* Innan Ameluz appliceras, ska alla lesioner torkas av noggrant med en bomullskompress indränkt med etanol eller isopropylalkohol för att avfatta huden. Fjäll och skorpor ska noggrant avlägsnas och alla lesionsytor ska försiktigt ruggas upp. Försiktighet ska iakttas så att blödning undviks.
- c) *Applicering av gelen:* Ett tunt lager Ameluz ska appliceras på området med lesioner eller hela området med "field cancerization" och ungefär 5 mm av det omgivande området med hjälp av handskbeklädda fingertoppar eller en spatel. Inget ocklusionsförband är nödvändigt under inkubationen. Om så önskas kan det användas vid PDT med artificiellt dagsljus, men ska avlägsnas senast innan belysning påbörjas. Gelen kan administreras på frisk hud runt lesionerna. Direktkontakt mellan Ameluz och ögon eller slemhinnor ska undvikas (håll ett avstånd på 1 cm). Vid oavsiktlig kontakt rekommenderas sköljning med vatten. Gelen ska inte torkas bort under hela den fotodynamiska behandlingen i dagsljus.

- d) *Inkubation och behandling av AK med dagsljus:*

PDT med naturligt dagsljus:

Under lämpliga förhållanden (se avsnitt a. *Beaktanden inför behandling*), ska patienter gå utomhus inom 30 minuter efter applicering av gelen och stanna utomhus i 2 timmar i sträck i fullt dagsljus. Det går bra att söka skugga vid varm väderlek. Ett avbrott i utomhusvistelsen ska kompenseras med längre belysningstid. Kvarvarande gel ska avlägsnas efter fullbordad ljusexponering.

PDT med artificiellt dagsljus:

För att säkerställa tillräcklig syntes av protoporfyrin IX (PpIX) bör den totala behandlingstiden (inklusive inkubation och belysning) vara 2 timmar, och den bör inte överskrida 2,5 timmar. Belysningen bör dock påbörjas inom 0,5 till 1 timme efter att gelen har applicerats för att undvika att för mycket PpIX ackumuleras, vilket kan leda till ökad smärta. Belysningstiden kan variera på grund av olika egenskaper (t.ex. irradians och ljusspektrum) hos CE-märkta medicintekniska produkter för PDT med artificiellt dagsljus. Enheten bör ha antingen ett kontinuerligt eller ett intermittert spektrum som täcker en eller flera av absorptionstopparna/banden för PpIX i intervallet mellan 400 och 750 nm. Alla studerade enheter med artificiellt dagsljus som har visats aktivera PpIX hade åtminstone den röda absorptionstoppen för PpIX vid cirka 631 nm. Ljusdos- och belysningsförhållanden som rekommenderas i bruksanvisningarna till enheterna för artificiellt dagsljus bör beaktas för att säkerställa att rätt ljusdos administreras. Den minsta applicerade dosen mot lesionsytorna bör dock inte vara mindre än ~14 J/cm². Patienten och operatören ska följa säkerhetsanvisningarna för ljuskällan. Gelrester ska avlägsnas när ljusexponeringen har avslutats.

Lesionerna ska utvärderas på nytt efter tre månader, då eventuella kvarstående lesioner eller områden kan behandlas på nytt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot porfyriker, mot soja eller jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.
- Kända fotodermatoser av varierande patologi och frekvens, t.ex. metaboliska sjukdomar såsom aminoaciduri, idiopatiska eller immunologiska sjukdomar såsom polymorf ljusreaktion, genetiska sjukdomar såsom xeroderma pigmentosum och sjukdomar som utlöses eller förvärras av exponering för solljus såsom lupus erythematosus eller pemfigus erythematosus.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för transitorisk global amnesi (TGA)

Fotodynamisk behandling (PDT) kan i mycket sällsynta fall vara en utlösande faktor för transitorisk global amnesi. Även om den exakta mekanismen inte är känd, kan stress och smärta associerad med PDT öka risken att utveckla transitorisk amnesi. Om amnesi observeras måste PDT sättas ut omedelbart (se avsnitt 4.8).

Användning av immunsuppressiva medel

Eftersom inflammatoriskt svar är viktigt för effekten av PDT, exkluderade prövningen som undersökte effekt och säkerhet med Ameluz patienter som fick behandling med immunsuppressiv terapi. Det saknas erfarenhet av användning av Ameluz hos patienter som tar immunsuppressiva medel. Således rekommenderas inte användning av immunsuppressiva medel med Ameluz.

Ameluz ska inte användas på blödande lesioner

Eventuell blödning måste stoppas före applicering av gelen. Det finns ingen erfarenhet av användning av Ameluz hos patienter med ärftliga eller förvärvade koagulationsdefekter. Särskild försiktighet ska iaktas för att undvika blödning under förberedelsen av lesioner hos sådana patienter (se avsnitt 4.2).

Risk för irritation i slemhinnor och ögon

Ameluz kan orsaka irritation i slemhinnor och ögon. Hjälpmidlet natriumbensoat kan vara lätt irriterande på hud, ögon och slemhinnor. Särskild försiktighet ska iaktas för att undvika applicering av Ameluz i ögon eller på slemhinnor. Vid oavsiktlig kontakt måste stället sköljas med vatten.

Ameluz ska inte användas på hudområden påverkade av andra hudsjukdomar eller med tatueringar

Resultatet och utvärderingen av behandlingen kan försämrats om det behandlade området är påverkat av hudsjukdomar (t.ex. hudinflammation, lokal infektion, psoriasis, eksem och malign hudcancer av annan typ än de som omfattas av indikationen) liksom tatueringar. Det finns ingen erfarenhet av dessa situationer.

Intensiva förberedelser av lesioner kan orsaka ökad smärta

Vissa intensiva protokoll för lesionsförberedelse (t.ex. kemisk peeling följt av ablativ laser) kan öka frekvensen och intensiteten av smärta under PDT. Detta noterades i samband med PDT med artificiellt dagsljus, men bör också beaktas vid PDT med rött ljus och naturligt dagsljus.

Ameluz ökar ljus toxiciteten transitoriskt

Eventuell UV-behandling ska avbrytas före behandling. Som en allmän försiktighetsåtgärd ska solexponering av de behandlade lesionsställena och omgivande hud undvikas i ungefär 48 timmar efter behandling. Samtidig användning av läkemedel med känd fototoxisk eller fotoallergen potential såsom johannesört, griseofulvin, tiaziddiuretika, sulfonureider, fentiaziner, sulfonamider, kinoloner och tetracykliner kan förstärka den fototoxiska reaktionen av fotodynamisk behandling.

Risk för allergisk reaktion

Ameluz innehåller sojabönsfosfatidylkolin och ska inte appliceras på patienter med känd allergi mot jordnötter eller soja. (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ameluz ökar inte de naturliga plasmanivåerna av 5-aminolevulinsyra eller protoporfyrin IX signifikant efter topisk applicering (se avsnitt 5.2). Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av 5-aminolevulinsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Ameluz under graviditet.

Amning

Det är inte känt om 5-aminolevulinsyra/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning avbrytas i 12 timmar efter behandling med Ameluz.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om effekten av 5-aminolevulinsyra på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ameluz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar med Ameluz observerades lokala hudreaktioner på appliceringsstället hos de flesta av patienterna som behandlades för aktinisk keratos och basalcellscancer. Detta kan förväntas, eftersom den terapeutiska principen för fotodynamisk behandling baseras på fototoxiska effekter av protoporfyrin IX, som bildas av den aktiva substansen 5-aminolevulinsyra.

De vanligaste tecknen och symtomen är irritation på appliceringsstället, erytem, smärta och ödem. Dessa effekters storlek är beroende av vilken typ av belysning som används för fotodynamisk behandling. De ökade effekterna korrelerar med den högre utläkningsfrekvensen med smalspektrumlampor med rött ljus (se avsnitt 5.1). I sällsynta fall kräver biverkningar, t.ex. smärta, att belysningen avbryts eller upphör.

I studier av Ameluz med naturligt och artificiellt dagsljus sågs liknande biverkningar. Vissa av biverkningarnas intensitet, särskilt smärta, var dock lägre när Ameluz användes i kombination med dagsljus-PDT.

De flesta biverkningar uppstår under belysning eller kort därefter. Symtomen är vanligtvis av mild eller måttlig grad (prövarens bedömning på en 4-poängsskala) och varar i de flesta fall i 1 till 4 dagar, men i vissa fall kan de kvarstå i 1 till 2 veckor eller ännu längre.

Tabell med biverkningar

Incidensen av biverkningar hos 624 patienter som exponerades för fotodynamisk behandling med Ameluz i kliniska pivotala studier anges nedan. Alla dessa biverkningar var icke-allvarliga. Tabellen inkluderar även allvarliga biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Sammanfattning av relaterade biverkningar rapporterade hos patienter med fotodynamisk behandling med 5-aminolevulinsyra

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|-------------------------------|----------------|--|
| Infektioner och infestationer | Mindre vanliga | På appliceringsstället: pustler Inte på appliceringsstället: pustulösa utslag |
| Psykiska störningar | Mindre vanliga | Nervositet |
| Centrala och perifera | Vanliga | Huvudvärk |

| | | |
|---|----------------|--|
| nervsystemet | Mindre vanliga | Transitorisk global amnesi (inkl. förvirring och desorientering)*, dysestesi |
| Ögon | Mindre vanliga | Ögonlocksödem, dimsyn, synned sättning |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Blåsor, torr hud, petekier, stram hud |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mindre vanliga | Ryggvärk |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | På appliceringsstället: erytem, smärta (inkl. sveda), irritation, klåda, ödem, sårskorpa, exfoliation, induration, parestesi |
| | Vanliga | På appliceringsstället: blåsor, flytning, erosion, reaktion, obehag, hyperalgesi, hemorragi, värme |
| | Mindre vanliga | På appliceringsstället: missfärgning, sår, svullnad, inflammation, infekterat eksem, överkänslighet* ¹ Inte på appliceringsstället: frossbrytningar, värmekänsla, pyrexia, smärta, trötthet, sår, svullnad |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Mindre vanliga | Sårsekretion |
| Blodkärl | Mindre vanliga | Värmevallningar |

* Data efter godkännande för försäljning.

¹ Denna reaktion inträffar även före belysning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser efter topisk administrering är osannolik och har inte rapporterats i kliniska studier. Om Ameluz oavsiktligt sväljs, är systemisk toxicitet osannolik. Skydd mot exponering för solljus i 48 timmar och observation rekommenderas likväl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, sensibiliserande ämnen för strålning/fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01XD04

Verkningsmekanism

Efter topikal applicering av 5-aminolevulinsyra (ALA) metaboliseras substansen till protoporfyrin IX (PpIX), en fotoaktiv förening som ackumuleras intracellulärt i de behandlade lesionerna. PpIX aktiveras av belysning med ljus av lämplig våglängd och energi. I närvaro av syre bildas reaktiva syreföreningar. De senare skadar cellkomponenterna och förstör slutligen måcellerna.

När Ameluz används med PDT-protokollet för rött ljus ansamlas PpIX i måcellerna under inkubation under ljustätt förband. Den efterföljande belysningen aktiverar de ansamlade porfyrinerna och orsakar på så sätt fototoxicitet för de ljusexponerade måcellerna.

När Ameluz används med PDT-protokoll för naturligt eller artificiellt dagsljus produceras och aktiveras PpIX kontinuerligt inuti måcellerna under ljusexponeringen, vilket leder till en konstant mikrofototoxisk effekt. Inget ocklusionsförband krävs, men kan användas om så önskas under inkubationen vid PDT för artificiellt dagsljus.

PDT med enheter för artificiellt dagsljus uppvisade resultat som var jämförbara med PDT med naturligt dagsljus. Specifika värden för ljusspektrum, irradians och belysningstid kan variera mellan olika enheter för PDT med artificiellt dagsljus. Analysen av exemplariska enheter för artificiellt dagsljus (dvs. MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 och indoorLux[®]) tyder på att alla testade enheter orsakar tillräcklig aktivering av PpIX.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av aktinisk keratos (AK) och "field cancerization":

Effekt och säkerhet med Ameluz för behandling av aktinisk keratos (AK) har utvärderats hos 746 patienter som rekryterats i kliniska prövningar. I klinisk fas III har totalt 486 patienter behandlats med Ameluz. Alla patienter hade minst 4 milda till måttliga aktiniska keratoslesioner. Förberedelsen av appliceringsstället och inkubationstiden följde beskrivningen i avsnitt 4.2. Om lesionerna inte hade läkt ut helt 12 veckor efter den första behandlingen behandlades lesionerna eller områdena med "field cancerization" en andra gång med identisk behandling.

A) Fotodynamisk behandling med rött ljus för AK i ansiktet och hårbotten

I studien ALA-AK-CT002 i en randomiserad, observatörsblindad klinisk prövning med 571 AK-patienter och en uppföljningstid på 6 och 12 månader, testades fotodynamisk behandling med Ameluz för att visa att behandlingen inte var underlägsen en kommersiellt registrerad kräm innehållande 16 % metylaminolevulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoat]) och att den var överlägsen placebo. Den röda ljuskällan var antingen en smalspektrumlamppa (Aktilite CL 128 eller Omnilux PDT) eller en lampa med bredare och kontinuerligt spektrum (Waldmann PDT 1200 L, eller Hydrosun Photodyn 505 eller 750). Det primära effektmåttet var fullständig utläkning av patienternas lesioner 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen. Ameluz (78,2 %) var signifikant effektivare än MAL (64,2 %, [97,5 %-konfidensintervall: 5,9; ∞]) och placebo (17,1 %, [95 %-konfidensintervall: 51,2; 71,0]). Lesionernas totala utläkningsfrekvenser var högre för Ameluz (90,4 %) jämfört med MAL (83,2 %) och placebo (37,1 %). Utläkningsfrekvenser och tolerabilitet var beroende av belysningskällan. Följande tabell visar effekt och biverkningarna tillfällig smärta och erytem som förekom på appliceringsstället under fotodynamisk behandling med olika ljuskällor:

Tabell 2a: Effekt och biverkningarna (tillfällig smärta och erytem) som förekom på appliceringsstället under fotodynamisk behandling med olika ljuskällor för behandling av AK i den kliniska prövningen ALA-AK-CT002

| Ljuskälla | Läkemedel | Total utläkning hos patienter (%) | Erytem på appliceringsstället (%) | | | Smärta på appliceringsstället (%) | | |
|----------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|-----------------------------------|---------|------|
| | | | milt | måttligt | kraftigt | milt | måttlig | svår |
| Smalt spektrum | Ameluz | 85 | 13 | 43 | 35 | 12 | 33 | 46 |
| | MAL | 68 | 18 | 43 | 29 | 12 | 33 | 48 |
| Brett spektrum | Ameluz | 72 | 32 | 29 | 6 | 17 | 25 | 5 |
| | MAL | 61 | 31 | 33 | 3 | 20 | 23 | 8 |

Den kliniska effekten utvärderades på nytt vid uppföljningsbesök 6 och 12 månader efter den sista fotodynamiska behandlingen. Återfallsfrekvenserna efter 12 månader var något bättre för Ameluz (41,6 %, [95 %-konfidensintervall: 34,4; 49,1]) jämfört med MAL (44,8 %, [95 %-konfidensintervall: 36,8; 53,0]) och var beroende av det ljusspektrum som användes för belysning, till fördel för smalspektrumlampor. Innan beslut togs att inleda fotodynamisk behandling togs hänsyn till att sannolikheten för att en patient skulle vara totalt utläkt 12 månader efter den sista behandlingen var 53,1 % eller 47,2 % för behandling med Ameluz och 40,8 % eller 36,3 % för MAL-behandling med smalspektrumlampor respektive alla lamptyper. Sannolikheten för att patienter i Ameluz-gruppen behövde endast en behandling och förblev helt utläkta 12 månader efter den fotodynamiska behandlingen var 32,3 % och för patienter i MAL-gruppen var den i genomsnitt 22,4 % med alla lampor.

De kosmetiska resultat som utvärderades 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen (med sammanlagd utgångspoäng på 0 exkluderad) bedömdes som: mycket goda eller goda hos 43,1 % av patienterna i Ameluz-gruppen, 45,2 % i MAL-gruppen och 36,4 % i placebogruppen; och otillfredsställande eller försämrade hos 7,9 %, 8,1 % respektive 18,2 % av patienterna.

I studien ALA-AK-CT003 jämfördes Ameluz även med placebobehandling i en randomiserad, dubbelblind klinisk prövning som rekryterade 122 AK-patienter. Den röda ljuskällan gav antingen ett smalt spektrum runt 630 nm vid en ljusdos på 37 J/cm² (Aktilite CL 128) eller ett bredare och kontinuerligt spektrum i området 570 till 670 nm vid en ljusdos på 170 J/cm² (Photodyn 750). Det primära effektmåttet var fullständig utläkning av patienternas lesioner 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen. Fotodynamisk behandling med Ameluz (66,3 %) var signifikant effektivare än med placebo (12,5 %, p < 0,0001). Den totala utläkningen av lesionerna var högre för Ameluz (81,1 %) jämfört med placebo (20,9 %). Utläkningsfrekvenser och tolerabilitet var beroende av belysningskällan till fördel för ljuskällan med smalt spektrum. Den kliniska effekten kvarstod under uppföljningsperioderna på 6 och 12 månader efter den sista fotodynamiska behandlingen. Innan beslut togs att inleda fotodynamisk behandling togs hänsyn till att sannolikheten för att en patient skulle vara totalt utläkt 12 månader efter den sista behandlingen var 67,5 % eller 46,8 % för behandling med Ameluz med smalspektrumlampor respektive alla lamptyper. Sannolikheten för att det behövdes endast en behandling med Ameluz och utläkningen fortfarande var total 12 månader senare var i genomsnitt 34,5 % med alla lampor.

Tabell 2b: Effekt och biverkningarna (tillfällig smärta och erytem) som förekom på appliceringsstället under fotodynamisk behandling med olika ljuskällor för behandling av AK i den kliniska prövningen ALA-AK-CT003

| Ljuskälla | Läkemedel | Total utläkning hos patienter (%) | Erytem på appliceringsstället (%) | | | Smärta på appliceringsstället (%) | | |
|----------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|-----------------------------------|---------|------|
| | | | Milt | måttligt | kraftigt | mild | måttlig | svår |
| Smalt spektrum | Ameluz | 87 | 26 | 67 | 7 | 30 | 35 | 16 |
| Brett spektrum | Ameluz | 53 | 47 | 19 | 0 | 35 | 14 | 0 |

I båda AK-studierna, ALA-AK-CT002 och ALA-AK-CT003, var utläkningsfrekvenserna högre efter belysning med smalspektrumlampor, men incidensen och graden av störningar på administreringsstället (t.ex. tillfällig smärta, erytem) ökade hos patienter som belystes med dessa lampor (se tabeller ovan och avsnitt 4.8).

De kosmetiska resultaten bedömdes som mycket goda eller goda hos 47,6 % av patienterna i Ameluz-gruppen jämfört med 25,0 % i placebogruppen. Ett otillfredsställande eller försämrat kosmetiskt resultat bedömdes hos 3,8 % av patienterna i Ameluz-gruppen och hos 22,5 % av patienterna i placebogruppen.

”Field cancerization” kännetecknas av ett område på huden där det finns flera AK-lesioner och där det sannolikt finns ett underliggande och omgivande område med aktinisk skada (ett begrepp som kallas field cancerization eller fältförändring). Områdets utbredning kanske inte är synligt visuellt eller vid en fysisk undersökning. I en tredje randomiserad, dubbelblind, klinisk prövning, ALA-AK-CT007, som rekryterade 87 patienter jämfördes Ameluz och placebo på hela behandlingsområden (field cancerization) med 4 till 8 aktiniska keratoslesioner på ett fältområde på maximalt 20 cm². Den röda ljuskällan gav ett smalt spektrum kring 635 nm vid en ljusdos på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz var överlägset placebo vad avser frekvensen fullständig utläkning hos patienter (90,9 % jämfört med 21,9 % för Ameluz respektive placebo, p < 0,0001) och frekvensen av total utläkning av lesioner (94,3 % respektive 32,9 %, p < 0,0001) enligt kontroll 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen. 96,9 % av patienterna med AK i ansiktet eller på pannan blev helt lesionsfria. 81,8 % av patienterna med AK i hårbotten blev helt lesionsfria. 99,1 % av lesionerna av mild svårighetsgrad läkte ut jämfört med 49,2 % medan 91,7 % av lesionerna av måttlig svårighetsgrad läkte ut jämfört med 24,1 % vid behandling med Ameluz respektive placebo. Efter endast 1 fotodynamisk behandling

med Ameluz respektive placebo var 61,8 % jämfört med 9,4 % av patienterna helt lesionsfria och 84,2 % respektive 22,0 % av lesionerna var helt utläkta.

Klinisk effekt kvarstod under uppföljningstiden på 6 och 12 månader efter den sista fotodynamiska behandlingen. Efter behandling med Ameluz hade 6,2 % av lesionerna återkommit efter 6 månader och ytterligare 2,9 % efter 12 månader (placebo 1,9 % efter 6 månader och ytterligare 0 % efter 12 månader). Återfallsfrekvensen hos patienter var 24,5 % och 14,3 % efter 6 månader och ytterligare 12,2 % och 0 % efter 12 månader för Ameluz respektive placebo.

Den fältbehandling som användes i denna studie möjliggjorde bedömning av förändringar av hudkvaliteten vid behandlingsstart och 6 och 12 månader efter den sista fotodynamiska behandlingen per svårighetsgrad. Procentandelen patienter med hudpåverkan före fotodynamisk behandling och 12 månader efter fotodynamisk behandling anges nedan. Alla hudkvalitetsparametrar i det behandlade området förbättrades kontinuerligt fram till uppföljningstidpunkten vid 12 månader.

Tabell 3a: Hudkvalitetsparametrar i det behandlade området under 12 månaders uppföljning (ALA-AK-CT007)

| Typ av hudpåverkan | Svårighet | AMELUZ | | Placebo | |
|---|--------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | | Före fotodynamisk behandling (%) | 12 månader efter fotodynamisk behandling (%) | Före fotodynamisk behandling (%) | 12 månader efter fotodynamisk behandling (%) |
| Uppruggning / torrhet/ fjällning | Ingen | 15 | 72 | 11 | 58 |
| | Mild | 50 | 26 | 56 | 35 |
| | Måttlig/svår | 35 | 2 | 33 | 8 |
| Hyperpigmentering | Ingen | 41 | 76 | 30 | 62 |
| | Mild | 52 | 24 | 59 | 35 |
| | Måttlig/svår | 7 | 0 | 11 | 4 |
| Hypopigmentering | Ingen | 54 | 89 | 52 | 69 |
| | Mild | 43 | 11 | 44 | 27 |
| | Måttlig/svår | 4 | 0 | 4 | 4 |
| Fläckig eller oregelbunden pigmentering | Ingen | 52 | 82 | 48 | 73 |
| | Mild | 44 | 17 | 41 | 15 |
| | Måttlig/svår | 4 | 2 | 11 | 12 |
| Ärrbildning | Ingen | 74 | 93 | 74 | 89 |
| | Mild | 22 | 7 | 22 | 12 |
| | Måttlig/svår | 4 | 0 | 4 | 0 |
| Atrofi | Ingen | 69 | 96 | 70 | 92 |
| | Mild | 30 | 4 | 30 | 8 |
| | Måttlig/svår | 2 | 0 | 0 | 0 |

B) Fotodynamisk behandling med rött ljus för AK i regionen bål, hals och extremiteter

I den kliniska prövningen ALA-AK-CT010 jämfördes effekten av Ameluz vid behandling av AK i andra kroppsregioner (extremiteter, bål och hals) med placebobehandling i en randomiserad, dubbelblindad, intraindividuell klinisk fas III-prövning med 50 patienter med 4–10 aktiniska keratoser på motsatta sidor av extremiteterna och/eller bålen/halsen. Den röda ljuskällan gav ett smalt spektrum på cirka 635 nm vid en ljusdos på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primära effektmåttet var total utläkning av lesioner 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen. Ameluz var överlägset placebo med avseende på lesionernas genomsnittliga totala utläkningsfrekvenser (86,0 % respektive 32,9 %) och frekvenser av fullständig utläkning av patienternas lesioner (67,3 % jämfört med 12,2 % för Ameluz respektive placebo) enligt kontroll 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen, medan frekvensen av lesioner bedömda av prövaren som fullständigt utläkta och samtidigt utläkta enligt histopatologi av en biopsi var lägre i båda grupper: 70,2 % i Ameluz-gruppen och 19,1 % i placebogruppen.

C) Fotodynamisk behandling med naturligt dagsljus för AK i ansiktet och hårbotten

Effekten av Ameluz i kombination med naturligt dagsljus-PDT testades i en randomiserad, observatorblindad, intraindividuell fas III klinisk prövning (ALA-AK-CT009) i vilken 52 patienter med 3-9 aktiniska keratoser på båda sidor av ansikte och/eller hårbotten. Ameluz testades för icke-underlägsenhet jämfört med ett kräm innehållande 16 % metylaminolevulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoat]) kommersiellt registrerad för naturligt dagsljus-PDT. Båda sidor av ansikte/hårbotten behandlades med en av de två läkemedlen. Naturligt dagsljus-PDT genomfördes utomhus i 2 timmar i sträck i fullt dagsljus. På soliga dagar, kunde en patient som kände obehag i direkt solljus söka skydd i skuggan. Regniga perioder eller tid som måste tillbringas inomhus medförde förlängd tid för exponering utomhus. Under vintermånaderna i vissa delar av Europa räcker eventuellt inte det naturliga dagsljuset till för Ameluzbehandling i dagsljus. Ameluzbehandling i naturligt dagsljus är rimligt året om i södra Europa, från februari till oktober i Mellaneuropa och från mars till oktober i norra Europa.

Den totala utläkningsfrekvensen för Ameluz i kombination med en engångsbehandling med naturligt dagsljus-PDT var 79,8 % jämfört med 76,5 % för jämförelsepreparatet MAL. Studien visade att Ameluz inte var sämre än MAL-kräm [lägre 97,5 %-konfidsgräns 0,0]. Biverkningar och tolerabilitet var jämförbara för båda behandlingarna. Klinisk effekt utvärderades på nytt vid uppföljningsbesök 6 och 12 månader efter den sista behandlingen med naturligt dagsljus-PDT. Genomsnittliga återfallsfrekvenser för lesioner efter 12 månader var numeriskt lägre för Ameluz (19,5 %) jämfört med MAL (31,2 %).

Tabell 3b: Total utläkning av lesioner (total utläkningsfrekvens för enkilda lesioner) i den kliniska prövningen ALA-AK-CT009

| | N | BF-200 ALA Medel ± SD (%) | N | MAL Medel ± SD (%) | Lägre 97,5 % konfidsgräns | P-värde |
|-------------------------------|----|------------------------------|----|-----------------------|------------------------------|----------|
| PPS – icke- underlägsenhet | 49 | 79,8 +/- 23,6 | 49 | 76,5 +/- 26,5 | 0,0 | < 0,0001 |
| FAS – överlägsenhet | 51 | 78,7 +/- 25,8 | 51 | 75,0 +/- 28,1 | 0,0 | 0,1643 |

Behandling av basalcancer (BCC):

Effekt och säkerhet med Ameluz för behandling av basalcancer (BCC) med en tjocklek på < 2 mm har utvärderats hos 281 patienter som rekryterats till en klinisk fas III-studie (ALA-BCC-CT008). I denna studie behandlades totalt 138 patienter med Ameluz. Alla patienter hade 1 till 3 BCC-lesioner i ansiktet/pannan, på skallig huvudsvål, extremiteter och/eller halsen/bålen. I denna studie testades fotodynamisk behandling med Ameluz för att visa att behandlingen inte var underlägsen en kräm innehållande 16 % metylaminolevulinat (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoat]). Den röda ljuskällan gav ett smalt spektrum på omkring 635 nm vid en ljusdos på 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Det primära effektmåttet var fullständig utläkning av patienternas lesioner 12 veckor efter den sista fotodynamiska behandlingen.

Den totala utläkningsfrekvensen för Ameluz var 93,4 % jämfört med 91,8 % för MAL-jämförelsepreparatet. Studien visade att Ameluz inte var sämre än MAL-kräm [97,5 %-konfidsintervall -6,5]. Av BCC-lesionerna läkte 94,6 % ut med Ameluz, 92,9 % med MAL. Vid nodulär BCC läkte 89,3 % av lesionerna ut med Ameluz, 78,6 % med MAL. Biverkningar och tolerabilitet var jämförbara för båda behandlingarna.

Den kliniska effekten utvärderades på nytt vid uppföljningsbesök 6 och 12 månader efter den sista fotodynamiska behandlingen. Återfallsfrekvenserna för lesioner efter 6 och 12 månader var 2,9 % respektive 6,7 % för Ameluz och 4,3 % respektive 8,2 % för MAL.

Tabell 4: Effekt av PDT för behandling av BCC för alla patienter och vald undergrupper i den kliniska prövningen ALA-BCC-CT008

| | Ameluz Patientantal (%) | Ameluz Helt lesiionsfria patienter n (%) | Ameluz Helt utläkta lesioner n (%) | MAL Patientantal n (%) | MAL Helt lesiionsfria patienter n (%) | MAL Helt utläkta lesioner n (%) |
|---|-------------------------------|--|--|------------------------------|---|---|
| Total | 121 | 113 (93,4) | 140 (94,6) | 110 | 101 (91,8) | 118 (92,9) |
| Undergrupper: | | | | | | |
| Patienter med mer än 1 BCC | 23 (19,0) | 23/23 (100,0) | n.a. | 16 (14,5) | 14/16 (87,5) | n.a. |
| Ytlig (endast) | 95 (78,5) | 90/95 (94,7) | 114/119 (95,8) | 83 (75,5) | 80/83 (96,4) | 95/98 (96,9) |
| Nodulär (endast) | 21 (17,4) | 18/21 (85,7) | 25/28 (89,3) | 21 (19,1) | 16/21 (76,2) | 22/28 (78,6) |
| Övriga (inklusive blandade y/nBCC) | 5 (4,1) | 5/5 (100,0) | 1/1 (100,0) | 6 (5,5) | 5/6 (83,3) | 1/1 (100,0) |
| Tjocklek > 1 mm | n.a. | n.a. | 8/11 (72,7) | n.a. | n.a. | 8/12 (66,7) |
| BCC på huvudet (endast) | 13 (10,7) | 10/13 (76,9) | 14/17 (82,4) | 14 (12,7) | 10/14 (71,4) | 12/17 (70,6) |
| BCC på bålen (endast) | 77 (63,6) | 75/77 (97,4) | 95/97 (97,9) | 73 (66,4) | 70/73 (95,9) | 84/87 (96,6) |

Patientfördelning i undergrupperna var likartad för båda läkemedlen och representerar fördelningen hos den allmänna populationen, där mer än 70 % av BBC är lokaliserade i huvud-/bålområdet. BBC lokaliserade i detta område tillhör i huvudsak undertypen ytliga. Sammanfattningsvis, även om undergrupperna är för små för att dra signifikanta slutsatser för individuella grupper, är fördelningen av de två läkemedlen till de olika undergrupperna mycket likartad. Således tycks det inte rimligt att detta negativt kan påverka påståendet om icke-underlägsenhet i studiens primära effektmått eller de allmänna trender som observerats för alla undergrupper.

I en klinisk prövning utformad för att undersöka ALA:s sensibiliseringspotential på 216 friska försökspersoner utvecklade 13 försökspersoner (6 %) allergisk kontaktdermatit efter kontinuerlig exponering i 21 dagar med ALA-doser som var högre än de normalt använda doserna vid behandling av aktinisk keratos. Allergisk kontaktdermatit har inte observerats under normala behandlingsförhållanden.

De aktiniska keratoslesionernas svårighet graderades enligt den skala som beskrivits av Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743):

| Grad | Klinisk beskrivning av svårighetsgradering |
|------|--|
| 0 | ingen |
| 1 | ingen AK-lesion finns, varken synlig eller palpabel |
| 2 | platta, rosa fläckar utan tecken på hyperkeratos och erytem, svag palpabilitet, där AK är lättare att känna än att se |
| 3 | rosa till rödaktiga papler och erytematösa plack med hyperkeratotisk yta, måttligt tjocka AK som lätt kan ses och kännas |
| 3 | Svår |
| | mycket tjocka och/eller tydliga AK |

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ameluz för alla grupper av den pediatrika populationen för aktinisk keratos. Det finns ett beslut om undantag för kategorin basalcancers (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dermal absorption i human hud *in vitro* studerades med hjälp av Ameluz innehållande radioaktivt märkt 5-aminolevulinsyra (ALA). Efter 24 timmar var den genomsnittliga kumulativa absorptionen (inklusive ackumulering i dermis) genom human hud 0,2 % av den administrerade dosen. Motsvarande studier i human hud med aktiniska keratoslesioner och/eller uppruggad yta genomfördes inte.

Distribution

I en klinisk fas II-prövning mättes serumnivåerna av 5-aminolevulinsyra och protoporfyrin IX och urinnivåerna av ALA före, 3 och 24 timmar efter administrering av Ameluz för fotodynamisk behandling. Ingen av nivåerna efter dosering ökade jämfört med de naturligt förekommande nivåerna före dosering, vilket visar avsaknad av relevant systemisk absorption efter topisk administrering.

En farmakokinetisk studie av maximal användning utfördes på 12 patienter med minst 10 milda till måttliga aktiniska keratoser i ansiktet eller på pannan. En hel tub placebo och Ameluz följt av fotodynamisk behandling applicerades i en fast ordningsföljd med en washout-period på 7 dagar för att utvärdera utgångsvärden och Ameluz-beroende plasmakoncentrationer av ALA och PpIX. Hos flertalet av patienterna observerades en upp till 2,5-faldig ökning av den basala plasmakoncentrationen av ALA under de första 3 timmarna efter applicering av Ameluz, vilket fortfarande ligger inom det normala intervallet för tidigare rapporterade och publicerade endogena ALA-koncentrationer. Plasmakoncentrationerna av metaboliten PpIX var generellt låga hos alla patienter och hos ingen av patienterna observerades en uppenbar ökning av plasmakoncentrationerna av PpIX efter applicering av Ameluz.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier på dermal toxicitet, eller studier som rapporterats i litteraturen, avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Det har inte genomförts några karcinogenitetsstudier med ALA.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi
Sojabönsfosfatidylkolin
Polysorbat 80
Medellångkedjiga triglycerider
Isopropylalkohol
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumbensoat (E211)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 24 månader
Efter första öppnandet: 4 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Tillslut tuben väl efter första öppnandet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En ytterkartong innehållande en aluminiumtub med inre lack av epoxifenol och en latexförsegling samt en skruvkork av polyeten med hög densitet. Varje tub innehåller 2 g gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Varje lampa ska användas i enlighet med användarhandboken. Endast CE-märkta lampor ska användas och de ska vara utrustade med nödvändiga filter och/eller reflekterande speglar för att minska exponeringen för värme, blått ljus (endast för PDT med rött ljus) och ultraviolett (UV) strålning. Utrustningens tekniska specifikationer måste kontrolleras innan en viss ljuskälla används, och kraven måste uppfyllas för det avsedda ljusspektrumet. Både patienten och den medicinska personal som utför den fotodynamiska behandlingen ska följa de säkerhetsanvisningar som medföljer den ljuskälla som används. Vid belysning ska patient och medicinsk personal använda lämpliga skyddsglasögon för PDT med rött ljus och när det rekommenderas för PDT med artificiellt dagsljus. Frisk, obehandlad hud som omger lesionerna behöver inte skyddas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/740/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14. December 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 21. November 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett gram innehåller 78 mg 5-aminolevulinsyra (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Xantangummi, sojabönsfosfatidylkolin, polysorbat 80, medellångkedjiga triglycerider, isopropylalkohol, dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natriumbensoat (E211), renat vatten. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Kasseras 4 månader efter öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Tillslut tuben väl efter första öppnandet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/740/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer} [produktkod]

SN {nummer} [serienummer]

NN {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Tub

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinsyra
Kutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 g

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ameluz 78 mg/g gel

5-aminolevulinsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Ameluz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ameluz
3. Hur du använder Ameluz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ameluz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ameluz är och vad det används för

Ameluz innehåller den aktiva substansen 5-aminolevulinsyra. Det används för **behandling** av:

- svagt kännbara till måttligt tjocka **aktiniska keratoser** eller hela områden påverkade av aktiniska keratoser hos vuxna. Aktiniska keratoser är vissa förändringar i det yttre hudlagret, vilka kan leda till hudcancer.
- ytlig och/eller nodulär **basalcellscancer** som inte lämpar sig för kirurgisk behandling på grund av möjlig behandlingsrelaterad sjuklighet och/eller sämre kosmetiskt resultat hos vuxna. Basalcellscancer är en hudcancer som kan orsaka rödaktiga, fjällande fläckar eller en eller flera knölar som blöder lätt och inte läker.

Efter applicering blir den aktiva substansen i Ameluz en fotoaktiv substans som ansamlas i angripna celler. Belysning med lämpligt ljus ger reaktiva syrenehållande molekyler som verkar på målcellerna. Denna behandling kallas fotodynamisk terapi (PDT, *photodynamic therapy*).

2. Vad du behöver veta innan du använder Ameluz

Använd inte Ameluz

- om du är **allergisk** mot
 - 5-aminolevulinsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
 - fotoaktiva substanser som kallas porfyrier
 - soja eller jordnötter
- om du har försämrad bildning av rött blodpigment som kallas **porfyri**
- om du har **andra hudtillstånd som orsakas** eller förvärras av exponering för **ljus**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ameluz.

- Fotodynamisk behandling kan i mycket sällsynta fall öka risken att utveckla tillfällig minnesförlust.
- Användning av Ameluz rekommenderas inte om du använder immunsuppressiva läkemedel.
- Undvik att applicera Ameluz
 - på blödande lesioner
 - i ögon eller på slemhinnor

- på hudområden med andra sjukdomar eller tatueringar eftersom detta kan försämra resultatet och utvärderingen av behandlingen.
- Intensiva förberedelser av lesioner (t.ex. kemisk peeling följt av ablativ laser) kan orsaka ökad smärta under PDT.
- Avbryt eventuell UV-behandling före behandling.
- Undvik solexponering av de behandlade lesionerna (hudförändringarna) och omgivande hud i ungefär 48 timmar efter behandling.

Barn och ungdomar

Aktiniska keratoser och basalcellscancer förekommer inte hos barn och ungdomar, förutom i extremt sällsynta fall.

Andra läkemedel och Ameluz

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Informera din läkare om du använder läkemedel som ökar allergiska eller andra skadliga reaktioner efter ljusexponering, såsom

- **johannesört** eller preparat innehållande johannesört: naturläkemedel som används vid nedstämdhet
- **griseofulvin**: ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- **läkemedel som ökar vätskeutsöndringen** genom njurarna och vars aktiva substansnamn oftast slutar på "tiazid" eller "tizid", såsom hydroklortiazid
- vissa **läkemedel för behandling av diabetes**, såsom glibenklamid, glimepirid
- **läkemedel för behandling av psykiska störningar, illamående eller kräkningar** med aktiva substansnamn som oftast slutar på "azin", såsom fentiazin
- **läkemedel för behandling av bakterieinfektioner** med aktiva substansnamn som börjar på "sulfa" eller slutar på "oxacin" eller "cyklin", såsom tetracyklin

Graviditet och amning

Ameluz rekommenderas inte under graviditet p.g.a. otillräckliga kunskaper.

Amning ska avbrytas under 12 timmar efter applicering av Ameluz.

Körförmåga och användning av maskiner

Ameluz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ameluz innehåller

- 2,4 mg natriumbensoat (E211) i varje gram gel. Natriumbensoat kan orsaka lokal irritation.
- sojabönsfosfatidylkolin: om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du använder Ameluz

Ameluz används endast på huden. Behandlingen består av applicering av Ameluz och ljusexponering. Behandling kan ges vid ett tillfälle vid enstaka eller flera lesioner, eller hela behandlingsområden.

Ljuskällan för behandling av lesioner eller områden med aktiniska keratoser kan vara dagsljus (naturligt eller artificiellt) eller en särskild lampa med rött ljus. Läkaren avgör vilket behandlingsalternativ som ska användas beroende på dina lesioner.

Ljuskällan vid fotodynamisk behandling ska alltid vara en lampa med rött ljus vid behandling av aktiniska keratoser i kroppsregionerna bål, hals och extremiteter samt basalcellscancer.

Behandling av lesioner eller fält av aktiniska keratoser och basalcellscancer med hjälp av rött ljus

Användning av Ameluz med rött ljus kräver särskild utrustning och kunskap inom fotodynamisk behandling. Därför ges denna behandling på en läkarmottagning.

Förberedelse av lesioner

Hela appliceringsområdet torkas med en bomullskompress indränkt med alkohol för att avfetta huden. Fjäll och skorpor avlägsnas noggrant och alla lesionsytor ruggas försiktigt upp. Försiktighet iaktas så att blödning undviks.

Applicering av gelen

Ameluz appliceras med fingrarna eller en spatel, så att gelen bildar ett omkring 1 mm tjockt lager över alla lesioner eller områden och ungefär 5 mm av det omgivande området. Använd handskar om du applicerar med fingrarna. Ett avstånd på minst 1 cm från ögon och slemhinnor ska hållas. Skölj med vatten om sådan kontakt sker. Gelen tillåts torka i ungefär 10 minuter innan ett ljustätt förband placeras över behandlingsstället. Förbandet tas bort efter 3 timmar. Kvarvarande gel torkas bort.

Belysning med rött ljus

Efter rengöring belyses hela det behandlade området med rött ljus. Effekt och biverkningar, såsom tillfällig smärta, är beroende av vilken ljuskälla som används. Såväl patienter som hälso- och sjukvårdspersonal ska följa de säkerhetsinstruktioner som medföljer den ljuskälla som används. Alla ska använda lämpliga skyddsglasögon vid belysning. Frisk, obehandlad hud behöver inte skyddas.

Behandling av lesioner och områden med aktiniska keratoser i ansiktet och hårbotten med naturligt dagsljus

Att tänka på inför behandling

Använd endast naturlig dagsljusbehandling under väderlek då det är möjligt att bekvämt vistas utomhus i två timmar (vid temperaturer > 10 °C). Om det regnar eller troligen kommer att börja regna ska du inte använda naturlig dagsljusbehandling.

Förberedelse av lesioner

Smörj hud som exponeras för sol med solskyddsmedel 15 minuter innan behandling av lesionerna. Detta för att skydda huden mot solen.

Använd endast solskyddsmedel med kemiska filter och solskyddsfaktor 30 eller högre. Använd inte solskyddsmedel med fysiska filter som t.ex. titandioxid, zinkoxid m.m. eftersom dessa hämmar ljusabsorption och därmed kan påverka effekten.

Torka sedan av alla behandlingsområden noggrant med en bomullskompress indränkt med alkohol för att avfetta huden. Avlägsna noggrant fjäll och skorpor och rugga försiktigt upp alla lesionsytor. Iaktta försiktighet så att blödning undviks.

Applicering av gelen

Ameluz appliceras med fingrarna eller en spatel, så att gelen bildar ett tunt lager över alla lesioner eller områden och ungefär 5 mm av det omgivande området. Använd handskar om du applicerar med fingrarna.

Undvik kontakt med ögon och slemhinnor. Se till att hålla ett avstånd på minst 1 cm. Skölj med vatten om sådan kontakt sker.

Något ljustätt förband är inte nödvändigt. Låt gelen sitta kvar under hela behandlingen med naturligt dagsljus.

Behandling av aktinisk keratos (AK) med naturligt dagsljus

Under lämpliga väderförhållanden (se ovan, Att tänka på inför behandling) ska du gå ut inom 30 minuter efter applicering av gelen och stanna utomhus under 2 timmar i fullt dagsljus. Det går bra att söka skugga vid varm väderlek. Om tiden utomhus avbryts ska du kompensera med en längre belysningstid. Tvätta bort kvarvarande gel efter två timmars ljusexponering.

Behandling av lesioner och områden med aktiniska keratoser i ansiktet och hårbotten med en lampa med artificiellt dagsljus

Användning av Ameluz med artificiellt dagsljus kräver särskild utrustning och kunskap inom fotodynamisk behandling. Därför ges denna behandling på en läkarmottagning.

Förberedelse av lesionerna

Appliceringsområdet torkas med en bomullskompress indränkt med alkohol för att avfetta huden. Fjäll och skorpor avlägsnas noggrant och alla lesionsytor ruggas försiktigt upp. Försiktighet iaktas så att blödning undviks.

Applicering av gelen

Ett tunt lager av Ameluz appliceras med fingrarna eller en spatel över alla lesioner eller områden och ungefär 5 mm av det omgivande området. Ett avstånd på minst 1 cm från ögon och slemhinnor ska hållas. Skölj med vatten om sådan kontakt sker.

Inkubation och belysning med artificiellt dagsljus

Efter applikationen ska den totala behandlingstiden (inklusive inkubation och belysning) vara 2 timmar, och bör inte vara mer än 2,5 timmar. Belysningen bör dock påbörjas inom 0,5 till 1 timme efter att gelen har applicerats. Under inkubationen behövs inget ljusstätt förband. Det kan användas om man vill, men ska tas bort senast innan belysningen börjar. Både patient och sjukvårdspersonal ska följa säkerhetsanvisningarna som medföljer ljuskällan som används vid behandlingen. Frisk, obehandlad hud behöver inte skyddas. Efter ljusexponeringen torkas resterna av gelen bort.

Antal behandlingar

- Lesioner och områden med aktinisk keratos behandlas vid ett behandlingstillfälle.
- Basalcellscancer behandlas vid två behandlingstillfällen, med en veckas mellanrum.

De behandlade lesionerna ska utvärderas 3 månader efter behandling. Läkaren avgör hur pass väl varje hudlesion har svarat, och behandling kan behöva upprepas vid denna tidpunkt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar på appliceringsstället uppträder hos omkring 9 av 10 användare och det visar att de angripna cellerna svarar på behandlingen.

Generellt är biverkningarna milda eller måttliga, och förekommer oftast under belysning eller 1 till 4 dagar därefter. I vissa fall kan de dock kvarstå i 1 till 2 veckor eller ännu längre. I sällsynta fall kan det bli nödvändigt att belysningen avbryts eller upphör på grund av biverkningar, till exempel smärta. Efter längre tidsperioder resulterar behandling med Ameluz ofta i fortsatt förbättring av mått på hudkvalitet.

De biverkningar som anges nedan har rapporterats när Ameluz används med rött ljus. I studien av Ameluz tillsammans med naturligt eller artificiellt dagsljus sågs liknande typer av biverkningar, dock med lägre intensitet, särskilt vad gäller smärta. Vissa reaktioner på appliceringsstället har observerats före användningen av ljus.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- reaktioner på appliceringsstället
 - hudrodnad
 - smärta (inkl. sveda)
 - irritation
 - klåda
 - vävnadsvullnad orsakad av vätskeansamling
 - sårskorpa
 - fjällning av huden
 - förhårdnad

- onormala sinnesförmimmelser, såsom stickningar, pinnningar eller domningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- reaktioner på appliceringsstället
 - blåsor
 - flytning
 - skrubbsår
 - annan reaktion
 - obehag
 - ökad smärtskänslighet
 - blödning
 - värme
- huvudvärk

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- reaktioner på appliceringsstället
 - färgförändring
 - varblåsor
 - sår
 - svullnad
 - inflammation
 - eksem med varblåsor
 - allergisk reaktion¹
- små blåsor
- torr hud
- svullna ögonlock orsakat av vätskeansamling, dimsyn eller synnedsättning
- obehaglig, onormal känsla vid beröring
- frossbrytningar
- värmekänsla, feber, värmevallning
- tillfällig minnesförlust¹
- smärta
- nervositet
- sårsekretion
- trötthet
- hudutslag, röda eller purpurfärgade fläckar på kroppen
- sår
- svullnad
- stram hud

¹ Data efter godkännande för försäljning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ameluz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och tuben efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Tillslut tuben väl efter första öppnandet. Kassera öppnade tuber 4 månader efter öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 5-aminolevulinsyra.
1 g Ameluz innehåller 78 mg 5-aminolevulinsyra (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
dinatriumfosfatdihydrat, isopropylalkohol, polysorbat 80, renat vatten, natriumbensoat (E211), natriumdivätefosfatdihydrat, sojabönsfosfatidylkolin, medellångkedjiga triglycerider, xantangummi. Se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ameluz är en vit till gulaktig gel.

Varje kartong innehåller en aluminiumtub med 2 g gel försluten med en skruvkork av polyeten.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Danmark

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

България

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

Deutschland

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

Česká republika

Biofrontera Pharma GmbH
Německo
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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.