

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ameluz 78 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm (g) Gel enthält 78 mg 5-Amino-4-oxopentansäure (5-Aminolävulinsäure, als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein Gramm Gel enthält 2,4 mg Natriumbenzoat (E211), 3 mg Phosphatidylcholin (aus Soja).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Weißes bis gelbliches Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung aktinischer Keratosen leichten bis mittelschweren Schweregrads (Grad 1 bis 2 nach Olsen; siehe Abschnitt 5.1) und von Feldkanzerisierungen bei Erwachsenen.

Behandlung des superfiziellen und/oder nodulären Basalzellkarzinoms bei Erwachsenen, das sich wegen möglicher krankheitsbedingter Morbidität und/oder schlechter kosmetischer Ergebnisse nicht für eine chirurgische Behandlung eignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen

Für die Behandlung aktinischer Keratosen (AK) im Gesicht oder auf der Kopfhaut soll eine Sitzung der photodynamischen Therapie (mit natürlichem Tageslicht oder einer Rotlicht- oder Tageslichtlampe) für einzelne oder mehrere Läsionen oder ganze kanzerisierte Felder (Hautpartien, bei denen mehrere AK-Läsionen von einem begrenzten Areal mit aktinischen und sonnenbedingten Schäden umgeben sind) angewendet werden.

Für die Behandlung aktinischer Keratosen (AK) im Bereich des Rumpfs, Nackens oder der Extremitäten soll eine Sitzung der photodynamischen Therapie mit Rotlichtquelle von schmalen Spektrum angewendet werden. Aktinische Keratosenläsionen oder Felder sollen drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Behandelte Läsionen oder Felder, die nach 3 Monaten nicht vollständig abgeheilt sind, sollen erneut behandelt werden.

Für die Behandlung des Basalzellkarzinoms (BCC) sollen zwei Sitzungen der photodynamischen Therapie mit Rotlichtlampe für einzelne oder mehrere Läsionen mit einem Intervall von etwa einer Woche zwischen den Sitzungen angewendet werden. Basalzellkarzinomläsionen sollen drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Behandelte Läsionen, die nach 3 Monaten nicht vollständig abgeheilt sind, sollen erneut behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ameluz ist zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Ameluz sollte unter Anleitung eines Arztes oder medizinischen Fachpersonals mit Erfahrung in der photodynamischen Therapie angewendet werden. Ist eine Rotlicht- oder Tageslichtlampe erforderlich, sollte die Behandlung von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden.

Behandlung von AK, Feldkanzerisierungen und BCC mit einer Rotlichtlampe:

a. Vorbereitung der Läsionen: Vor der Anwendung von Ameluz sollten alle Läsionen sorgfältig mit einem mit Ethanol oder Isopropanol angefeuchteten Wattepad abgewischt werden, um die Haut zu entfetten. Schuppen und Krusten sollten sorgfältig abgetragen und die Oberflächen aller Läsionen vorsichtig aufgeraut werden. Dabei ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine Blutung verursacht wird. Läsionen eines nodulären BCC sind oft mit einer intakten epidermalen Keratinschicht bedeckt, die abgetragen werden sollte. Exponiertes Tumormaterial sollte vorsichtig entfernt werden, ohne dabei über die Tumorränder hinauszugehen.

b. Applikation des Gels: Ameluz sollte auf die Fläche der Läsion oder ganze kanzerisierte Felder und ca. 5 mm des umgebenden Areals in einem Film von etwa 1 mm Dicke (ca. 20 cm² Fläche pro Tube) aufgetragen werden. Das Gel sollte mit behandschuhten Fingerspitzen oder mit einem Spatel aufgetragen werden und etwa 10 Minuten trocknen, bevor ein lichtundurchlässiger Verband auf die Behandlungsstelle aufgebracht wird. Nach 3-stündiger Inkubation sollte der Verband entfernt und das verbliebene Gel abgewischt werden.

Das Gel kann auf die gesunde Haut um die Läsionen herum aufgetragen werden. Direkter Kontakt von Ameluz mit den Augen oder mit Schleimhäuten ist zu vermeiden (einen Abstand von 1 cm einhalten). Bei versehentlichem Kontakt wird Spülen mit Wasser empfohlen.

c. Beleuchtung: Nach der Reinigung der Läsionen wird die gesamte Behandlungsfläche mit einer Rotlichtquelle beleuchtet, entweder mit einem schmalen Spektrum von etwa 630 nm und einer Lichtdosis von etwa 37 J/cm² oder mit einem breiteren und kontinuierlichen Spektrum im Bereich zwischen 570 und 670 nm und einer Lichtdosis von 75 bis 200 J/cm². Es ist wichtig, sicherzustellen, dass die richtige Lichtdosis angewendet wird. Die Gesamtdosis wird durch Faktoren wie der Bestrahlungsintensität (oder gleichwertigen Parameter), der Größe des Lichtfeldes, dem Abstand zwischen Lampe und Hautoberfläche sowie der Beleuchtungsdauer bestimmt. Diese Faktoren variieren je nach Lampentyp. Die applizierte Lichtdosis sollte überwacht werden, falls ein geeigneter Detektor zur Verfügung steht.

Während der Beleuchtung sollte die Lampe in der Entfernung von der Hautoberfläche fixiert werden, die in der Gebrauchsanweisung angegeben ist. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Um höhere Heilungsraten zu erzielen, wird der Gebrauch einer Lampe mit schmalen Spektrum empfohlen. Bei Nebenwirkungen an der Applikationsstelle kann eine symptomatische Behandlung in Betracht gezogen werden. Ein breiteres und kontinuierliches Lichtspektrum kann verwendet werden, falls Lichtquellen mit schmalen Spektrum nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Zu beachten: Die Wirksamkeit von Ameluz bei der Behandlung von AK im Bereich des Rumpfs, Nackens und der Extremitäten wurde ausschließlich im Rahmen der photodynamischen Therapie mit schmalen Spektrum gezeigt. Für diese Körperregionen liegen für eine photodynamische Therapie mit Lichtquellen mit breiterem Spektrum oder eine photodynamische Therapie mit natürlichem oder künstlichem Tageslicht keine Daten vor.

Nach drei Monaten sollten die Läsionen nachuntersucht und etwaige verbleibende Läsionen oder Felder erneut behandelt werden. Es wird empfohlen, die Reaktion von BCC-Läsionen durch histologische Untersuchung von Biopsiematerial zu bestätigen, falls dies für notwendig erachtet wird. Danach wird eine engmaschige langfristige klinische Überwachung des BCC empfohlen, falls nötig mittels histologischer Untersuchung.

Behandlung von AK und Feldkanzerisierungen im Gesicht und auf der Kopfhaut mit natürlichem oder künstlichem Tageslicht:**a. Überlegungen vor der Behandlung:**

Die *photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht* sollte nur dann angewendet werden, wenn ein angenehmer Aufenthalt im Freien von zwei Stunden Dauer möglich ist (Temperaturen > 10 °C). Bei Regen oder hoher Regenwahrscheinlichkeit, sollte die Behandlung mit natürlichem Tageslicht nicht durchgeführt werden.

Zum Schutz sonnenexponierter Haut sollte bei der *photodynamischen Therapie mit natürlichem Tageslicht* 15 Minuten vor der Vorbehandlung der Läsionen ein Sonnenschutzmittel aufgetragen werden. Es dürfen nur Sonnenschutzmittel mit chemischen Filtern und einem Lichtschutzfaktor von mindestens 30 verwendet werden. Sonnenschutzmittel mit physikalischen Filtern wie Titandioxid, Zinkoxid usw. dürfen nicht verwendet werden, da diese die Lichtabsorption hemmen und dadurch die Wirksamkeit beeinträchtigen können.

Bei der *photodynamischen Therapie mit künstlichem Tageslicht* wird kein Sonnenschutzmittel benötigt, da die Patienten während der Beleuchtung keiner ultravioletten Strahlung ausgesetzt sind.

b. Vorbereitung der Läsionen: Vor der Anwendung von Ameluz sollten alle Läsionen sorgfältig mit einem mit Ethanol

oder Isopropanol angefeuchteten Wattepad abgewischt werden, um die Haut zu entfetten. Schuppen und Krusten sollten sorgfältig abgetragen und die Oberflächen aller Läsionen vorsichtig aufgeraut werden. Dabei ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine Blutung verursacht wird.

c. Applikation des Gels: Eine dünne Schicht Ameluz sollte mit behandschuhten Fingerspitzen oder einem Spatel auf die Fläche der Läsion oder ganze kanzerisierte Felder und ca. 5 mm des umgebenden Areals aufgetragen werden. Ein Okklusivverband ist während der Inkubation nicht erforderlich. Bei der photodynamischen Therapie mit künstlichem Tageslicht kann optional ein Okklusivverband verwendet werden, der aber spätestens vor der Beleuchtung entfernt werden muss. Das Gel kann auf die gesunde Haut um die Läsionen herum aufgetragen werden. Direkter Kontakt von Ameluz mit den Augen oder mit Schleimhäuten ist zu vermeiden (einen Abstand von 1 cm einhalten). Bei versehentlichem Kontakt wird Ausspülen mit Wasser empfohlen. Das Gel sollte über die gesamte Dauer der photodynamischen Tageslichttherapie nicht abgewischt werden.

d. Inkubation und Tageslichtbeleuchtung zur Behandlung von AK:

Photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht:

Bei geeigneten Bedingungen (siehe obigen Abschnitt „Überlegungen vor der Behandlung“) sollen sich die Patienten innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung des Gels ins Freie begeben und sich 2 zusammenhängende Stunden in vollem Tageslicht aufhalten. Das Aufsuchen von Schatten bei heißem Wetter ist zulässig. Eine Unterbrechung des Aufenthalts im Freien sollte durch eine längere Beleuchtungsdauer ausgeglichen werden. Nach dem Ende der Lichtexposition sollte verbleibendes Gel entfernt werden.

Photodynamische Therapie mit künstlichem Tageslicht:

Damit eine ausreichende Synthese von Protoporphyrin IX (PpIX) sichergestellt ist, sollte die Gesamtbehandlungsdauer (für Inkubation und Beleuchtung) 2 Stunden betragen und 2,5 Stunden nicht überschreiten. Die Beleuchtung sollte jedoch innerhalb von 0,5 bis 1 Stunde nach Aufbringen des Gels begonnen werden, um eine übermäßige Ansammlung von PpIX zu vermeiden, die zu einer verstärkten Schmerzempfindung führen könnte. Die Beleuchtungsdauer kann in Abhängigkeit verschiedener Eigenschaften (z. B. Bestrahlungsintensität und Lichtspektrum) der CE-gekennzeichneten Medizinprodukte für die photodynamische Therapie mit künstlichem Tageslicht variieren. Die Medizinprodukte sollten entweder ein kontinuierliches oder intermittierendes Spektrum aufweisen, das eine oder mehrere der Absorptionsmaxima/-banden von PpIX im Bereich von 400 bis 750 nm abdeckt. Alle untersuchten künstlichen Tageslichtlampen

mit einer belegten PpIX-Aktivierungsaktivität deckten zumindest das rote PpIX-Absorptionsmaximum bei ungefähr 631 nm ab. Um sicherzustellen, dass die korrekte Lichtdosis abgegeben wird, sind die in den Bedienungsanweisungen der künstlichen Tageslichtlampen angegebenen Lichtdosen und Beleuchtungsbedingungen zu beachten. Die an der Läsionsoberfläche angewendete Mindestdosis sollte jedoch $\sim 14 \text{ J/cm}^2$ nicht unterschreiten. Patienten und Bediener müssen die Sicherheitshinweise für die verwendete Lichtquelle beachten. Nach dem Ende der Lichtexposition sollte verbleibendes Gel entfernt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Porphyrine, Soja oder Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Porphyrie.
- Bekannte Photodermatosen unterschiedlicher Pathologie und Häufigkeit, z. B. Stoffwechselstörungen wie Aminoazidurie, idiopathische oder immunologische Störungen wie polymorphe Lichtreaktion, genetische Störungen wie Xeroderma pigmentosum sowie Erkrankungen, die durch Exposition gegenüber Sonnenlicht ausgelöst oder verschlimmert werden, wie Lupus erythematosus oder Pemphigus erythematosus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer transienten globalen Amnesie (TGA)

Eine photodynamische Therapie (PDT) kann in sehr seltenen Fällen ein auslösender Faktor für eine transiente globale Amnesie sein. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, können Stress und Schmerzen, die mit einer PDT verbunden sind, das Risiko der Entwicklung einer transienten Amnesie erhöhen. Falls eine Amnesie beobachtet wird, muss die PDT unverzüglich beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung von Immunsuppressiva

Da eine entzündliche Reaktion für die Wirkung der PDT entscheidend ist, waren in den Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ameluz Patienten ausgeschlossen, die sich derzeit einer Immunsuppressionstherapie unterziehen. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ameluz bei Patienten unter Immunsuppressiva vor. Folglich wird die Anwendung von Immunsuppressiva während der Behandlung mit Ameluz nicht empfohlen.

Ameluz darf nicht auf blutenden Läsionen angewendet werden

Blutungen müssen vor der Applikation des Gels gestoppt werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ameluz bei Patienten mit erblichen oder erworbenen Gerinnungsstörungen vor. Bei diesen Patienten ist bei der Vorbereitung von Läsionen

besonders darauf zu achten, dass eine Blutung vermieden wird (siehe Abschnitt 4.2).

Risiko für Reizungen der Schleimhäute und der Augen

Ameluz kann Reizungen der Schleimhäute und der Augen verursachen. Der sonstige Bestandteil Natriumbenzoat kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen.

Bei der Applikation von Ameluz ist besonders darauf zu achten, dass Ameluz nicht in die Augen oder auf die Schleimhäute gelangt. Bei versehentlichem Kontakt muss die betroffene Stelle mit Wasser gespült werden.

Ameluz darf nicht auf Hautbereichen angewendet werden, die von anderen Krankheiten betroffen oder tätowiert sind

Der Erfolg und die Beurteilung der Behandlung können beeinträchtigt sein, wenn das behandelte Areal von Hautkrankheiten (z. B. Hautentzündung, Lokalinfection, Psoriasis, Ekzem und maligne Hauttumore (außer die indiziert sind)) betroffen oder tätowiert ist. Es liegen keine Erfahrungen mit diesen Situationen vor.

Intensive Vorbereitung der Läsionen kann zu verstärkten Schmerzen führen

Einige intensive Verfahren zur Vorbereitung der Läsionen (z. B. chemisches Peeling gefolgt von ablativer Laserbehandlung) können die Häufigkeit und Intensität von Schmerzempfindungen während der PDT erhöhen. Dies wurde im Rahmen der PDT mit künstlichem Tageslicht festgestellt, sollte aber auch bei der PDT mit einer Rotlichtlampe oder natürlichem Tageslicht beachtet werden.

Ameluz verstärkt vorübergehend die Phototoxizität

Eine etwaige UV-Therapie sollte vor der Behandlung abgesetzt werden. Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme sollte eine Sonnenexposition der behandelten Läsionen und der umgebenden Haut für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial wie z. B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiaziddiuretika, Sulfonharnstoffe, Phenothiazine, Sulfonamide, Chinolone und Tetrazykline kann die phototoxische Reaktion auf die photodynamische Therapie verstärken.

Risiko für allergische Reaktionen

Ameluz enthält Phosphatidylcholin aus Soja und darf bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Erdnüsse oder Soja nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der natürliche Plasmaspiegel von 5-Aminolävulinsäure oder Protoporphyrin IX wird nach topischer Applikation von Ameluz nicht signifikant erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von 5-Aminolävulinsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ameluz während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 5-Aminolävulinsäure/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll nach der Behandlung mit Ameluz für 12 Stunden unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von 5-Aminolävulinsäure auf die Fertilität vor.

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

Ameluz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit Ameluz wurden bei den meisten Patienten, die wegen aktinischer Keratose oder eines Basalzellkarzinoms behandelt wurden, lokale Hautreaktionen an der Applikationsstelle beobachtet. Dies ist zu erwarten, da das Prinzip der photodynamischen Therapie auf den phototoxischen Wirkungen von Protoporphyrin IX basiert, das aus dem Wirkstoff 5-Aminolävulinsäure synthetisiert wird.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind Brennen, Erythem, Schmerzen und Ödem an der Applikationsstelle. Die Intensität dieser Wirkungen hängt von der Art der für die photodynamische Therapie verwendeten Beleuchtung ab. Die verstärkten Effekte bei Rotlichtlampen mit schmalen Spektrum korrelieren mit der höheren Heilungsrate bei Verwendung dieser Lampen (siehe Abschnitt 5.1). In seltenen Fällen erforderten die unerwünschten Reaktionen wie z.B. Schmerzen eine Unterbrechung oder das Absetzen der Beleuchtung. Die Studien von Ameluz unter Verwendung von natürlichem und künstlichem Tageslicht zeigten ähnliche Arten von Nebenwirkungen. Die Intensität einiger Nebenwirkungen, insbesondere von Schmerzen, war jedoch geringer, wenn Ameluz in Kombination mit einer photodynamischen Tageslichttherapie angewendet wurde.

Die meisten Nebenwirkungen treten während der Beleuchtung oder kurz danach auf. Die Symptome sind gewöhnlich von leichter bis mittelschwerer Intensität (Beurteilung durch den Prüfarzt auf einer 4-Punkte-Skala) und halten in den meisten Fällen 1 bis 4 Tage an. In einigen Fällen

können sie jedoch 1 bis 2 Wochen oder noch länger persistieren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenz von Nebenwirkungen bei 624 Patienten, die in klinischen Pivotalstudien eine photodynamische Therapie mit Ameluz erhalten haben, sind im Folgenden aufgelistet. Alle diese Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. In der Tabelle sind zusätzlich nach der Markteinführung gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Nach topischer Applikation von 5-Aminolävulinsäure (ALA) wird der Wirkstoff zu Protoporphyrin IX (PpIX) metabolisiert, einer photo-

Tabelle 1: Zusammenfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei Patienten aufgrund einer photodynamischen Therapie mit 5-Aminolävulinsäure berichtet wurden

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Pusteln Nicht an der Applikationsstelle: Pustulöser Hautausschlag
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Transiente globale Amnesie (einschl. Verwirrtheit und Desorientierung)*, Dysästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Lidödem, verschwommenes Sehen, beeinträchtigt Sehvermögen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Bläschenbildung, trockene Haut, Petechien, Hautspannen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	An der Applikationsstelle: Erythem, Schmerzen (einschl. brennender Schmerzen), Brennen, Pruritus, Ödem, Schorfbildung, Exfoliation, Induration, Parästhesie
	Häufig	An der Applikationsstelle: Vesikel, Absonderung, Erosion, Reaktionen, Missempfinden, Hyperalgesie, Blutung, Wärmeempfinden
	Gelegentlich	An der Applikationsstelle: Verfärbung, Ulkus, Schwellung, Entzündung, infiziertes Ekzem, Überempfindlichkeit* ¹ Nicht an der Applikationsstelle: Schüttelfrost, Hitzegefühl, Pyrexie, Schmerzen, Müdigkeit, Ulkus, Schwellung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Wundsekretion
Gefäßkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallung

* Daten aus der Anwendungsbeobachtung.

¹ Diese Nebenwirkung tritt auch vor Beleuchtung auf.

Ameluz® 78 mg/g Gel

Biofrontera

aktiven Verbindung, die in den behandelten Läsionen intrazellulär kumuliert. PpIX wird durch Beleuchtung mit Licht einer geeigneten Wellenlänge und Energie aktiviert. In Gegenwart von Sauerstoff entstehen reaktive Sauerstoffspezies. Sie schädigen Zellbestandteile und zerstören schließlich die Zielzellen.

Wenn Ameluz mit dem Rotlicht-PDT Protokoll verwendet wird, akkumuliert PpIX während der Inkubation unter einem lichtundurchlässigen Verband intrazellulär in den Zielzellen. Die anschließende Beleuchtung aktiviert die akkumulierten Porphyrine und führt so zur Phototoxizität für die lichtexponierten Zielzellen.

Wenn Ameluz mit Protokollen für die natürliche oder künstliche Tageslicht-PDT angewendet wird, wird PpIX während der Lichtexposition in den Zielzellen kontinuierlich hergestellt und aktiviert, was eine konstante mikro-phototoxische Wirkung nach sich zieht. Ein Okklusivverband ist nicht erforderlich, kann aber optional während der Inkubation bei einer PDT mit künstlichem Tageslicht angewendet werden.

Die PDT mit künstlichem Tageslicht zeigte Ergebnisse, die mit denen der PDT mit natürlichem Tageslicht vergleichbar waren. Medizinprodukte für die PDT mit künstlichem Tageslicht können sich hinsichtlich des spezifischen Lichtspektrums, der Bestrahlungsintensität und der Beleuchtungsdauer unterscheiden. Die Analyse beispielhafter Produkte für künstliches Tageslicht (z. B. MultiLite®, Medisun® PDT 9000 und indoorLux®) ergab für alle getesteten Produkte eine hinreichende Aktivierung von PpIX.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung aktinischer Keratosen (AK) und von Feldkanzerisierungen:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ameluz bei der Behandlung von aktinischer Keratose (AK) wurde in klinischen Studien an 746 Patienten untersucht. In der klinischen Phase III wurden insgesamt 486 Patienten mit Ameluz behandelt. Alle Patienten litten an mindestens 4 leichten bis mittelschweren aktinischen Keratosenläsionen. Die Vorbereitung der Applikationsstelle und die Inkubationsdauer folgten der Beschreibung in Abschnitt 4.2. Läsionen oder kanzerisierte Felder, die 12 Wochen nach der Erstbehandlung nicht vollständig geheilt waren, wurden ein zweites Mal auf die gleiche Weise behandelt.

A) Photodynamische Therapie mit Rotlicht für AK des Gesichts und der Kopfhaut

In der Studie ALA-AK-CT002, einer randomisierten, beobachterverblindeten klini-

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

Die klinische Wirksamkeit wurde bei Nachuntersuchungen 6 und 12 Monate nach der letzten photodynamischen Therapie erneut beurteilt. Die Rezidivraten nach 12 Monaten waren für Ameluz (41,6%, [95%-Konfidenzintervall: 34,4; 49,1]) etwas besser als für MAL (44,8%, [95%-Konfidenzintervall: 36,8; 53,0]) und von dem für die Beleuchtung verwendeten Lichtspektrum abhängig, wobei die Ergebnisse zugunsten der Lampen mit schmaltem Spektrum ausfielen. Vor der Entscheidung, eine photodynamische Therapie durchzuführen, sollte berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass 12 Monate nach der letzten Behandlung alle Läsionen eines Patienten geheilt waren, 53,1% oder 47,2% für die Behandlung mit Ameluz und 40,8% oder 36,3% für die MAL-Behandlung mit Schmalspektrumlampen bzw. allen Lampentypen betrug. Die Wahrscheinlichkeit, nur eine Behandlung zu benötigen und 12 Monate nach der photodynamischen Therapie völlig frei von Läsionen zu sein, betrug für die Patienten in der Ameluz-Gruppe durchschnittlich 32,3% mit allen Lampen, verglichen mit 22,4% bei den Patienten in der MAL-Gruppe.

Das kosmetische Ergebnis wurde 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie (unter Ausschluss der Baseline-

Gesamtscores von 0) bei 43,1% der Patienten in der Ameluz-Gruppe, 45,2% in der MAL-Gruppe und 36,4% in der Placebo-Gruppe als sehr gut oder gut und bei 7,9%, 8,1% bzw. 18,2% der Patienten als unbefriedigend oder beeinträchtigt beurteilt.

In der Studie ALA-AK-CT003, einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit 122 Patienten mit AK wurde Ameluz außerdem mit einer Placebobehandlung verglichen. Die Rotlichtquelle lieferte entweder ein schmales Spektrum von etwa 630 nm mit einer Lichtdosis von 37 J/cm² (Aktilite CL 128) oder ein breiteres und kontinuierliches Spektrum im Bereich zwischen 570 und 670 nm mit einer Lichtdosis von 170 J/cm² (Photodyn 750). Der primäre Endpunkt war die vollständige Heilung aller Läsionen des Patienten 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie. Die photodynamische Therapie mit Ameluz (66,3%) war signifikant wirksamer als mit Placebo (12,5%, p < 0,0001). Die Rate der geheilten Läsionen war für Ameluz (81,1%) höher als für Placebo (20,9%). Die Heilungsraten und die Verträglichkeit waren von der Beleuchtungsquelle abhängig und fielen zugunsten der Lichtquelle mit schmaltem Spektrum aus. Die klinische Wirksamkeit hielt während der Nachbeobachtungsdauer von 6 und 12 Monaten nach der letzten photodynamischen Therapie an. Vor der Entscheidung, eine photodynamische Therapie durchzuführen, sollte berücksichtigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass 12 Monate nach der letzten Behandlung alle Läsionen eines Patienten geheilt waren, 67,5% oder 46,8% für die Behandlung mit Ameluz mit Lampen mit schmaltem Spektrum bzw. allen Lampentypen betrug. Die Wahrscheinlichkeit, nur eine Behandlung mit Ameluz zu benötigen und bis 12 Monate später völlig frei von Läsionen zu bleiben, betrug durchschnittlich 34,5% mit allen Lampen.

In beiden AK-Studien, ALA-AK-CT002 und -CT003, waren die Heilungsraten nach Beleuchtung mit Lichtquellen mit schmaltem Spektrum höher, aber die Inzidenz und Intensität von Reaktionen an der Applikationsstelle (z. B. vorübergehende Schmerzen, Erythem) stieg bei den Patienten an, die mit diesen Geräten bestrahlt wurden (siehe Tabelle 2a, Tabelle 2b auf Seite 5 und Abschnitt 4.8).

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

Tabelle 2a: Wirksamkeit und Nebenwirkungen (vorübergehende Schmerzen und Erythem) an der Applikationsstelle bei photodynamischer Therapie mit verschiedenen Lichtquellen zur Behandlung von AK in der klinischen Studie ALA-AK-CT002

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

Tabelle 2b: Wirksamkeit und Nebenwirkungen (vorübergehende Schmerzen und Erythem) an der Applikationsstelle bei photodynamischer Therapie mit verschiedenen Lichtquellen zur Behandlung von AK in der klinischen Studie ALA-AK-CT003

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

Gruppe und bei 22,5% der Patienten in der Placebogruppe beurteilt.

Bei einer Feldkanzerisierung ist eine Hautpartie von mehreren AK-Läsionen bedeckt und es ist möglicherweise ein darunterliegendes und sie umgebendes Areal mit aktinischen Schäden (auch als Feldkanzerisierung oder Krebsfeld bekannt) vorhanden. Das Ausmaß dieses Areals ist nicht zwangsläufig visuell oder durch eine körperliche Untersuchung erkennbar. In einer dritten randomisierten, doppelblinden klinischen Studie, ALA-AK-CT007, mit 87 Patienten erfolgte ein Vergleich zwischen Ameluz und Placebo bei Anwendung auf ganzen Behandlungsfeldern (Feldkanzerisierung) mit 4 bis 8 AK-Läsionen in einem Areal von maximal 20 cm². Die Rotlichtquelle lieferte ein schmales Spektrum von 635 nm bei einer Lichtdosis von 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz hat sich gegenüber Placebo als überlegen erwiesen, und zwar sowohl hinsichtlich der Rate der vollständigen Heilung aller Läsionen eines Patienten (90,9% vs. 21,9% für Ameluz bzw. Placebo; p < 0,0001) als auch hinsichtlich der totalen Läsionsabheilungsraten (94,3% vs. 32,9%; p < 0,0001) 12 Wochen nach der letzten PDT. Bei 96,9% der Patienten mit AK im Bereich von Gesicht oder Stirn wurde eine Heilung aller Läsionen erreicht. Gleiches gilt für 81,8% der Patienten mit AK der Kopfhaut. Läsionen von leichtem Schweregrad wurden zu 99,1% (Ameluz) bzw. 49,2% (Placebo) geheilt, Läsionen von mittelschwerem Schweregrad zu 91,7% (Ameluz) bzw. 24,1% (Placebo). Nach nur 1 PDT belief sich die Rate der vollständigen Heilung aller Läsionen eines Patienten auf 61,8% bzw. 9,4% und die totale Läsionsabheilungsrate auf 84,2% bzw. 22,0% unter Ameluz bzw. Placebo.

Die klinische Wirksamkeit blieb über die Nachbeobachtungszeiträume von 6 und 12 Monaten nach der letzten PDT erhalten. Nach der Ameluz-Behandlung sind 6,2% der Läsionen nach 6 Monaten wiederaufgetreten, weitere 2,9% nach 12 Monaten (Placebo: 1,9% nach 6 und weitere 0% nach 12 Monaten). Die patientenbezogenen Rezidivraten betragen 24,5% bzw. 14,3% nach 6 Monaten und zusätzlich 12,2% bzw. 0% nach 12 Monaten, jeweils unter Ameluz bzw. Placebo.

Die in dieser Studie applizierte Feldbehandlung ermöglichte eine Bewertung der Veränderungen der Hautqualität zu Studienbeginn sowie 6 und 12 Monate nach der letzten PDT nach Schweregrad. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Hauterkrankungen vor der PDT und 12 Monate danach ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Alle Parameter der Hautqualität im behandelten Areal verbesserten sich bis Monat 12 der Nachbeobachtung kontinuierlich.

Siehe Tabelle 3a

B) Photodynamische Therapie mit Rotlicht für AK im Bereich des Rumpfs, Nackens und der Extremitäten

Die Wirksamkeit von Ameluz in der Behandlung von AK in anderen Körperregionen (Extremitäten, Rumpf und Nacken) wurde in der klinischen Studie ALA-AK-CT010, einer randomisierten, doppelblinden, intraindividuellen Phase-III-Studie, an 50 Patienten mit 4–10 AK an gegenüberliegenden Seiten der Extremitäten und/oder an Rumpf/Nackens mit einer Placebobehandlung verglichen. Die Rotlichtquelle lieferte ein schmales Spektrum von 635 nm bei einer Lichtdosis von 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Der primäre Endpunkt war die totale Läsionsabheilung 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie. Ameluz hat sich gegenüber Placebo als überlegen erwiesen, und zwar sowohl hinsichtlich der mittleren Raten der vollständigen Läsionsabheilung (86,0% vs. 32,9%) als auch hinsichtlich der Raten der vollständigen Heilung aller Läsionen eines Patienten (67,3% vs. 12,2% für Ameluz bzw. Placebo) 12 Wochen nach der letzten PDT; hingegen erwies sich die Rate der Läsionen,

die gleichzeitig durch die Beurteilung des Prüfarztes als auch die Histopathologie einer Biopsie als vollständig geheilt bestätigt wurden, in beiden Gruppen als niedriger: 70,2% in der Ameluz- und 19,1% in der Placebogruppe.

C) Photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht für AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut

Die Wirksamkeit von Ameluz in Kombination mit einer photodynamischen Therapie mit natürlichem Tageslicht wurde in einer randomisierten, Beobachter-verblindeten, intraindividuellen klinischen Studie der Phase III (ALA-AK-CT009) an 52 Patienten mit jeweils 3–9 AK auf beiden Seiten des Gesichts und/oder der Kopfhaut untersucht. Es wurde die Nichtunterlegenheit von Ameluz gegenüber einer Creme, die 16% Methylaminolävalüinat (MAL, Methyl-[5-amino-4-oxopentanoat]) enthält und für die photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht zugelassen ist, getestet. Die beiden Gesichtshälften/Kopfhautseiten wurden mit jeweils einem der beiden Arzneimittel behandelt. Die photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht wurde im Freien

Tabelle 3a: Parameter der Hautqualität im behandelten Areal nach 12-monatiger Nachbeobachtungszeit (ALA-AK-CT007)

Art der Hautveränderung	Schweregrad	AMELUZ		Placebo	
		Vor PDT (%)	12 Monate nach PDT (%)	Vor PDT (%)	12 Monate nach PDT (%)
Rauheit/Trockenheit/Schuppung	Keine	15	72	11	58
	Leicht	50	26	56	35
	Mittelschwer/schwer	35	2	33	8
Hyperpigmentierung	Keine	41	76	30	62
	Leicht	52	24	59	35
	Mittelschwer/schwer	7	0	11	4
Hypopigmentierung	Keine	54	89	52	69
	Leicht	43	11	44	27
	Mittelschwer/schwer	4	0	4	4
Gefleckte oder unregelmäßige Pigmentierung	Keine	52	82	48	73
	Leicht	44	17	41	15
	Mittelschwer/schwer	4	2	11	12
Narbenbildung	Keine	74	93	74	89
	Leicht	22	7	22	12
	Mittelschwer/schwer	4	0	4	0
Atrophie	Keine	69	96	70	92
	Leicht	30	4	30	8
	Mittelschwer/schwer	2	0	0	0

über 2 zusammenhängende Stunden in vollem Tageslicht durchgeführt. An sonnigen Tagen konnte Schatten aufgesucht werden, wenn sich der Patient in direktem Sonnenlicht nicht wohlfühlte. Regen oder ein erforderlicher Aufenthalt in einem Gebäude führte zu einem entsprechend verlängerten Aufenthalt im Freien. In Wintermonaten kann das natürliche Tageslicht in manchen europäischen Gegenden für eine Tageslichtbehandlung mit Ameluz nicht ausreichend sein. Die photodynamische Therapie mit natürlichem Tageslicht mit Ameluz ist in Südeuropa das ganze Jahr über, in Mitteleuropa von Februar bis Oktober und in Nordeuropa von März bis Oktober möglich.

Die Gesamtabheilungsrate der Läsionen betrug für Ameluz in Kombination mit einer einzelnen photodynamischen Therapie mit natürlichem Tageslicht 79,8% im Vergleich zu 76,5% für das Vergleichspräparat MAL. In der Studie konnte die Nichtunterlegenheit von Ameluz gegenüber MAL-Creme belegt werden (untere Grenze des 97,5%-Konfidenzintervalls 0,0). Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit fielen unter beiden Behandlungen vergleichbar aus. Die klinische Wirksamkeit wurde bei Nachuntersuchungen 6 und 12 Monate nach der letzten PDT mit natürlichem Tageslicht erneut beurteilt. Die mittleren läsionsbezogenen Rezidivraten nach 12 Monaten waren zahlenmäßig niedriger für Ameluz (19,5%) im Vergleich zu MAL (31,2%).

Siehe Tabelle 3b

Behandlung des Basalzellkarzinoms (BCC):

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ameluz zur Behandlung des Basalzellkarzinoms (BCC) mit einer Dicke von < 2 mm wurden an 281 Patienten in einer klinischen Phase-III-Studie (ALA-BCC-CT008) beurteilt. In

Tabelle 3b: Rate der geheilten Läsionen (Prozentsatz vollständig geheimer einzelner Läsionen) in der klinischen Studie ALA-AK-CT009

	n	BF-200 ALA Mittelwert + SD (%)	n	MAL Mittelwert + SD (%)	Untergrenze des 97,5%-Konfidenz- intervalls	p-Wert
PPS – Nichtunterlegenheit	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – Überlegenheit	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

dieser Studie wurden insgesamt 138 Patienten mit Ameluz behandelt. Alle Patienten hatten 1 bis 3 BCC-Läsionen im Bereich von Gesicht/Stirn, unbehaarten Arealen der Kopfhaut, Extremitäten und/oder Nacken/Rumpf. In dieser Studie wurde die photodynamische Therapie mit Ameluz auf Nichtunterlegenheit gegenüber einer Creme, die 16% Methylaminolävilinolat (MAL, Methyl-[5-amino-4-oxopentanoat]) enthält, getestet. Die Rotlichtquelle erzeugte ein schmales Spektrum von etwa 635 nm bei einer Lichtdosis von 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Der primäre Endpunkt bestand in der Komplettheilungsrate der Patienten 12 Wochen nach der letzten photodynamischen Therapie.

Die totale Abheilungsrate der Patienten betrug 93,4% für Ameluz im Vergleich zu 91,8% für das Vergleichspräparat MAL. In der Studie konnte die Nichtunterlegenheit von Ameluz gegenüber MAL-Creme belegt werden [97,5%-Konfidenzintervall –6,5]. Von den BCC-Läsionen waren 94,6% unter Ameluz abgeheilt, verglichen mit 92,9% unter MAL. Im Fall des nodulären BCC waren 89,3% der Läsionen unter Ameluz abgeheilt, gegenüber 78,6% unter MAL. Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit fielen unter beiden Behandlungen vergleichbar aus.

Die klinische Wirksamkeit wurde im Rahmen von Nachbeobachtungsterminen in den

Monaten 6 und 12 nach der letzten photodynamischen Therapie erneut beurteilt. Die läsionsbezogenen Rezidivraten nach 6 und 12 Monaten betragen 2,9% bzw. 6,7% für Ameluz und 4,3% bzw. 8,2% für MAL.

Siehe Tabelle 4

Die Verteilung der Patienten in den Subgruppen war für beide Arzneimittel vergleichbar und spiegelt die Verteilung in der Allgemeinbevölkerung wider, bei der mehr als 70% der BCC-Läsionen in der Kopf-/Rumpffregion lokalisiert sind. In diesem Bereich befindliche BCC gehören hauptsächlich zum superfiziellen Subtyp. Obwohl die Subgruppen zu klein sind, um signifikante Schlussfolgerungen über einzelne Gruppen zu ziehen, ist letztendlich die Verteilung der beiden Arzneimittel auf die entsprechenden Subgruppen sehr ähnlich. Folglich erscheint es nicht plausibel, dass dies den Nichtunterlegenheitsanspruch des primären Endpunkts der Studie oder die über alle Subgruppen beobachteten allgemeinen Trends negativ beeinflussen könnte.

In einer Studie zur Beurteilung des Sensibilisierungspotentials von ALA mit 216 gesunden Probanden entwickelte sich nach kontinuierlicher Exposition über 21 Tage unter ALA-Dosen, die höher waren als die üblicherweise für die Behandlung von AK verwendeten Dosen, bei 13 Probanden (6%) eine

Tabelle 4: Wirksamkeit der PDT zur Behandlung des BCC für die Gesamtheit der Patienten und ausgewählte Subgruppen in der klinischen Studie ALA-BCC-CT008

	Ameluz Anzahl Patienten n (%)	Ameluz Vollständige Heilung der Patienten n (%)	Ameluz Vollständige Heilung der Läsionen n (%)	MAL Anzahl Patienten n (%)	MAL Vollständige Heilung der Patienten n (%)	MAL Vollständige Heilung der Läsionen n (%)
Gesamt	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Subgruppen:						
Patienten mit mehr als 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n. z.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n. z.
Superfiziell (ausschl.)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulär (ausschl.)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Sonstige (einschl. gemischte s/n BCC)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Dicke > 1 mm	n. z.	n. z.	8/11 (72,7)	n. z.	n. z.	8/12 (66,7)
BCC am Kopf (ausschl.)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC am Rumpf (ausschl.)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

allergische Kontaktdermatitis. Unter normalen Behandlungsbedingungen wurde keine allergische Kontaktdermatitis beobachtet.

Der Schweregrad der aktinischen Keratoseläsionen wurde nach der von Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743) beschriebenen Skala eingestuft:

Siehe obenstehende Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ameluz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von aktinischer Keratose gewährt. Es besteht eine Gruppenfreistellung für die Behandlung des Basalzellkarzinoms (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die dermale *In-vitro*-Resorption in die menschliche Haut wurde mit Ameluz untersucht, das radioaktiv markierte 5-Aminolävulininsäure (ALA) enthielt. Nach 24 Stunden betrug die mittlere kumulative Resorption (einschließlich der Kumulation in der Dermis) durch menschliche Haut 0,2% der applizierten Dosis. Entsprechende Studien an menschlicher Haut mit aktinischen Keratoseläsionen und/oder aufgerauter Oberfläche wurden nicht durchgeführt.

Verteilung

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

Es wurde eine pharmakokinetische „Maximal-Use“-Studie mit 12 Patienten durchgeführt, die mindestens 10 leichte bis mittelschwere AK im Bereich von Gesicht oder Stirn aufwiesen. Dabei wurde eine gesamte Tube Placebo und Ameluz, gefolgt von PDT, nach einem Design mit fixer Sequenz und einer Auswaschphase von 7 Tagen aufgetragen, um die initialen und die Ameluz-abhängigen Plasmakonzentrationen von ALA und PpIX zu beurteilen. Bei den meisten Patienten zeigte sich während der ersten 3 Stunden nach Applikation von ALA ein bis zu 2,5-facher Anstieg der basalen ALA-Plasmakonzentrationen, was jedoch noch immer innerhalb des Normbereichs zuvor berichteter und veröffentlichter endogener ALA-Konzentrationen liegt. Die Plasmakonzentrationen des Metaboliten PpIX waren bei allen Patienten generell niedrig und bei keinem der Patienten war nach der Applikation von Ameluz ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration von PpIX zu beobachten.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit ALA durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi
Phosphatidylcholin (aus Soja)
Polysorbat 80
Mittelkettige Triglyceride
2-Propanol
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumbenzoat (E211)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Tube: 24 Monate
Nach Anbruch: 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Umkarton mit einer Aluminiumtube mit Epoxyphenol-Innenschuttlack und Latexdichtung sowie Schraubdeckel aus hochdichtem Polyethylen. Jede Tube enthält 2 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Jede Lampe ist entsprechend der Gebrauchsanweisung zu verwenden. Nur CE-gekennzeichnete Lampen, die mit den erforderlichen Filtern und/oder Reflektorspiegeln ausgestattet sind, dürfen verwendet werden, um die Exposition gegenüber Wärme, Blaulicht (nur bei Rotlicht-PDT) und ultravioletter (UV) Strahlung zu minimieren. Die technischen Spezifikationen des Gerätes müssen überprüft werden, bevor eine bestimmte Lichtquelle verwendet wird, und die Anforderungen an das vorgesehene Lichtspektrum müssen erfüllt werden. So-

wohl der Patient als auch das medizinische Personal, das die photodynamische Therapie durchführt, müssen die Sicherheitshinweise für die verwendete Lichtquelle beachten. Während der Beleuchtung müssen der Patient und das medizinische Personal bei der Rotlicht-PDT und, sofern empfohlen, bei der PDT mit künstlichem Tageslicht eine geeignete Schutzbrille tragen. Es ist nicht notwendig, die unbehandelte gesunde Haut in der Umgebung der behandelten Läsionen zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/740/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

07/2024

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

