

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ameluz 78 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma (g) geeliä sisältää 5-aminolevuliinihappohydrokloridia määrän, joka vastaa 78 mg 5-aminolevuliinihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 2,4 mg natriumbentsoattia (E211), 3 mg soijapavun fosfatidyylikoliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai kellertävä geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeusasteeltaan lievän tai keskivaikean (Olsenin asteet 1–2, ks. kohta 5.1) aktiivisen keratoosin ja kenttäkarsinogeneenin hoito aikuisilla.

Aikusten sellaisen pinnallisen ja/tai nodulaarisen tyvisolusyyövän (basaliooma, BCC) uusintahoidon, jota ei voida leikata mahdollisen hoitoon liittyvän sairastuvuuden ja/tai huonon kosmeettisen tuloksen takia.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Kasvojen tai päänahan alueen aktiivisten keratoosien (AK) hoito: yhden (luonnollisella päivänvalolla tai punavallo- tai päivänvalolampulla annettavan) fotodynaamisen hoitokerran aikana hoidetaan yksi tai useampi leesio tai karsinogeneesikenttä (ihoalueet, jossa useampia AK-leesioita ympäröi aktiivinen ja auringon aiheuttama vaurio).

Vartalossa, kaulassa/niskassa ja raajoissa *sijaitsevien aktiivisten keratoosien (AK) hoito:* yksi hoitokerta, jolloin annetaan kapeaspektristä fotodynaamista hoitoa punavalolampulla.

Aktiivisen keratoosin aiheuttamat leesiot tai kentät arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua hoidosta. Hoidetut leesiot tai kentät, jotka eivät ole täysin parantuneet 3 kuukauden kuluttua, hoidetaan uudelleen.

Tyvisolusyyövän (BCC, basaliooma) hoito: kahden punavalolampulla annettavan fotodynaamisen hoitokerran aikana hoidetaan yksi tai useampi leesiokohta siten, että hoitokertojen väli on noin yksi viikko. Tyvisolusyyövän aiheuttamat leesiot arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua viimeisestä hoitokerrasta. Hoidetut leesiokohdat, jotka eivät ole täysin parantuneet 3 kuukauden kuluttua, hoidetaan uudelleen.

Pediatriset potilaat

Ameluzin käytölle pediatristen potilaiden hoidossa ei ole merkittävää tarvetta. Tietoja valmisteen käytöstä tämän potilasryhmän hoidossa ei ole saatavilla.

Antotapa

Ameluz on tarkoitettu iholle.

Ameluzia on käytettävä fotodynaamiseen hoitoon perehtyneen lääkärin, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa. Jos hoidossa on tarpeen käyttää puna- tai päivänvalolamppua, terveydenhuollon ammattilaisen on huolehdittava hoidon antamisesta.

AK:n, kenttäkarsinogeneesin ja BCC:n hoito punaista valoa tuottavan lampun avulla

- a) *Leesiokohtien valmistelu:* Ennen Ameluz-geelin levittämistä leesiota on pyyhittävä huolellisesti etanoliin tai isopropanoliin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat on poistettava tarkasti ja leesioalueiden pinta karheitettava varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä. Tyvisolusyövän nodulaarisia leesioita peittää usein kiinteä epidermisen keratiinikerros, joka on poistettava. Paljaana oleva syöpäainekseä poistetaan varovaisesti mutta kasvaimen reuna-alueen ulkopuolella olevaa ainesta ei saa yrittää poistaa.
- b) *Geelin levittäminen:* Ameluzia levitetään leesion alueelle tai karsinogeneesikentille ja noin viiden millimetrin alueelle leesioiden ympäri noin yhden millimetrin paksuisena kerroksena (noin 20 cm²:n alue putkea kohden). Geeli levitetään käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla, ja sen on annettava kuivua noin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen hoidettava alue peitetään tiiviillä valoa läpäisemättömällä siteellä kolmen tunnin ajaksi. Tämän jälkeen side poistetaan ja jäljellä oleva geeli pyyhittään pois.
Geeliä voidaan levittää myös leesioita ympäröivälle terveelle iholle. Ameluzin joutumista silmiin tai limakalvoille on vältettävä (vähintään yhden cm:n etäisyyttä on noudatettava). Vahingon sattuessa silmät ja limakalvot on huuhdeltava vedellä.
- c) *Valohoito:* Leesioalueiden puhdistamisen jälkeen hoidettava alue altistetaan punaiselle valolle, jonka valospektri on joko kapea 630 nm ja valoannos noin 37 J/cm², tai leveä ja yhtäjaksoinen 570–670 nm ja valoannos 75–200 J/cm². On tärkeää varmistaa, että annettava valoannos on oikea. Valon kokonaisannos määritetään seuraavien tekijöiden mukaan: säteilyvoimakkuus (tai vastaava), valokentän laajuus, lampun ja ihon pinnan välinen etäisyys sekä valaisuaika. Nämä tekijät vaihtelevat lampun tyyppin mukaan. Annettavaa valoannosta on tarkkailtava, jos käytettävissä on sopiva annosilmaisim. Lamppu on asetettava hoidon ajaksi käyttöohjeen mukaisella etäisyydelle ihosta. Katso myös kohta 6.6. Kapean spektrin lamppua suositellaan paremman hoitotuloksen saavuttamiseksi. Alueita, joilla ilmenee ohimeneviä haittavaikutuksia, voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Leveämmän, yhtäjaksoisen spektrin valoa voidaan käyttää, jos potilas ei siedä kapeaspektrisiä valonlähteitä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Huom! Ameluz-valmisteen teho vartalon, niskan/kaulan ja raajojen alueiden AK:n hoidossa on osoitettu vain kapeaspektrisen fotodynaamisen hoidon (PDT) yhteydessä. Näiden kehon alueiden osalta ei ole tietoja PDT-hoidoista, joissa käytetään leveämmän valospektrin lamppuja tai luonnollista tai keinotekoisia päivänvaloa.

Leesiot tulee arvioida uudelleen kolmen kuukauden kuluttua, jolloin jäljellä olevat leesiot tai kentät voidaan hoitaa uudelleen. On suositeltavaa vahvistaa tyvisolusyövän vaste koepalojen histologisella tutkimuksella, jos sitä pidetään tarpeellisenä. Tämän jälkeen tyvisolusyövän tiivis kliininen tarkkailu pitkällä aikavälillä, tarvittaessa histologisin tutkimuksin, on suositeltavaa.

Kasvojen ja päänahan alueen AK:n ja kenttäkarsinogeenesisin hoito luonnollisen tai keinotekoisen päivänvalon avulla:

a) *Ennen hoitoa huomioitavaa:*

Luonnollisella päivänvalolla toteutettavaa PDT-hoitoa käytetään vain olosuhteissa, jotka ovat riittävän miellyttävät kaksi tuntia kestäväan ulkona oleskeluun (kun lämpötila > 10 °C). Jos sää on sateinen tai todennäköisesti muuttuu sateiseksi, luonnollisella päivänvalolla toteutettavaa päivänvalohoitoa ei pidä käyttää.

Luonnollisella päivänvalolla toteutettavaa PDT-hoitoa annettaessa auringolle altistuvan ihon suojaamiseksi iholle levitetään aurinkovoidetta 15 minuuttia ennen leesioiden esikäsittelyä. Tällöin käytetään vain sellaisia aurinkovoiteita, joissa on kemialliset suodattimet ja joiden suojakerroin on vähintään 30. Aurinkovoiteita, joissa on fysikaalisia suodattimia, esim. titaanidioksidi, sinkkioksidi jne., ei pidä käyttää, sillä ne estävät valon absorptiota ja voivat sen vuoksi vaikuttaa tehoon.

Keinotekoisella päivänvalolla toteutettavaa PDT-hoitoa annettaessa aurinkovoidetta ei tarvita, koska potilaat eivät altistu valohoidon aikana ultraviolettivalolle.

b) *Leesiokohtien valmistelu:* Ennen Ameluz-geelin levittämistä leesiöt on pyyhittävä huolellisesti etanoliin tai isopropanoliin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat on poistettava tarkasti ja leesioalueiden pinta karheitettava varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä.

c) *Geelin levittäminen:* Ameluzia levitetään leesion alueelle tai karsinogeenesikentille ja noin viiden millimetrin alueelle leesioiden ympäri käsiineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Okklusiosidettä ei tarvita inkubaation aikana. Keinotekoisella päivänvalolla toteutettavaa PDT-hoitoa annettaessa sen käyttö on valinnaista, mutta se on poistettava viimeistään ennen valohoidon aloittamista. Geeliä voidaan levittää myös leesioita ympäröivälle terveelle iholle. Ameluzin joutumista silmiin tai limakalvoille on vältettävä (vähintään yhden cm:n etäisyyttä on noudatettava). Vahingon sattuessa silmät ja limakalvot on huuhdeltava vedellä. Geeliä ei saa pyyhkiä pois fotodynaamisen päivänvalohoitokerran aikana.

d) *Inkubaatio ja valohoito käytettäessä päivänvaloa AK:n hoitoon:*

Luonnollisella päivänvalolla toteutettava PDT-hoito:

Olosuhteiden ollessa sopivat (ks. kohta a. *Ennen hoitoa huomioitavaa*) potilaat siirtyvät ulos 30 minuutin kuluessa geelin levittämisen jälkeen ja pysyttelevät jatkuvasti 2 tunnin ajan täydessä päivänvalossa. Kuumalla ilmalla on sallittua hakeutua varjoon. Ulkonaoloajan keskeytyminen on korvattava pitemmällä valohoitoajalla. Jäljellä oleva geeli tulee poistaa valolle altistumisen päätyttyä.

Keinotekoisella päivänvalolla toteutettava PDT-hoito:

Protoporfyrini IX:n (PpIX) riittävän synteessin varmistamiseksi hoidon kokonaiskeston (joka sisältää inkubaation ja valohoidon) tulee olla 2 tuntia mutta ei yli 2,5 tuntia. Valohoito on kuitenkin aloitettava 0,5–1 tuntia geelin levittämisen jälkeen PpIX:n liiallisen kertymisen välttämiseksi, sillä se saattaa voimistaa kiputuntemusta. Valohoidon kesto voi vaihdella keinotekoisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon antoon käytettyjen CE-merkittyjen lääkinnällisten laitteiden ominaisuuksien (esim. säteilyvoimakkuuden ja valospektrin) mukaan. Laitteiden spektrin tulee olla joko yhtäjaksoinen tai katkonainen, ja sen tulee kattaa yksi tai useampi PpIX:n absorptiohuippu/-kaista alueella 400–750 nm. Kaikki tutkitut päivänvalolamput, joiden on osoitettu aktivoivan PpIX:ää, ovat kattaneet vähintään punaisen PpIX:n absorptiohuipun noin 631 nm:ssa. Oikean valoannoksen varmistamiseksi päivänvalolampun käyttöoppaassa suositellut valoannokset ja valaistusolosuhteet on otettava huomioon. Leesion pinnalle annetun annoksen tulee kuitenkin olla vähintään noin 14 J/cm². Potilaan ja laitteen käyttäjän on noudatettava valolähteen mukana toimitettuja turvallisuusohjeita. Jäljellä oleva geeli tulee poistaa valolle altistumisen päätyttyä.

Leesiöt tulee arvioida uudelleen kolmen kuukauden kuluttua, jolloin jäljellä olevat leesiöt tai kentät voidaan hoitaa uudelleen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, porfyriineille, soijalle tai pähkinöille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Porfyria.
- Tunnetut patologialtaan ja yleisyydeltään vaihtelevat fotodermatoosit, esimerkiksi aineenvaihdunnan häiriöt, kuten aminohappojen erittyminen virtsaan, idiopaattiset tai immunologiset häiriöt, kuten monimuotoiset valoihottumat, geneettiset häiriöt, kuten kseroderma pigmentosum, tai sairaudet, joita auringonvalolle altistuminen kiihdyttää tai pahentaa, kuten lupus erythematosus tai pemphigus erythematosus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ohimenevän täydellisen muistinmenetyksen (TGA) riski

Hyvin harvoissa tapauksissa fotodynaaminen hoito (PDT) voi olla ohimenevän täydellisen muistinmenetyksen (transientti globaali amnesia, TGA) laukaiseva tekijä. Vaikka tarkkaa mekanismia ei tunneta, PDT-hoitoon liittyvä stressi ja kipu voivat lisätä ohimenevän muistinmenetyksen kehittymisen riskiä. Jos muistinmenetys havaitaan, PDT-hoito on lopetettava välittömästi (ks.kohta 4.8).

Immuunisalpaajien käyttö

Koska tulehdusvaste on tärkeä PDT-hoidon teholle, immuunisalpaajahoitoa saavat potilaat suljettiin pois Ameluz-valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevista kliinisistä tutkimuksista. Kokemusta Ameluz-valmisteen käytöstä immuunisalpaajia käyttävillä potilailla ei ole. Immuunisalpaajien käyttöä ei suositella Ameluz-hoidon aikana.

Ameluzia ei saa käyttää verta vuotaviin leesioihin

Mahdollinen verenvuoto on tyrehdytettävä ennen geelin levittämistä. Ameluzin käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla on perinnöllinen tai hankittu hyytymishäiriö. Näillä potilailla on noudatettava erityistä varovaisuutta verenvuodon välttämiseksi leesioiden hoitovalmistelujen yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Limakalvojen ja silmien ärsytyksen riski

Ameluz voi aiheuttaa limakalvojen tai silmien ärsytystä. Apuaineista natriumbentsoaatti voi aiheuttaa ihon, silmien ja limakalvojen lievää ärsytystä.

On noudatettava erityistä varovaisuutta, jotta Ameluzia ei joudu silmiin tai limakalvoille. Jos niin tapahtuu vahingossa, alue on huuhdeltava vedellä.

Ameluzia ei saa käyttää ihoalueille, joilla on muita sairauksia tai tatuointeja.

Hoidettavan alueen ihosairaudet (esim. ihotulehdus, paikallinen infektio, psoriasis, ihottuma sekä hyvän- tai pahanlaatuiset ihosyövät) käyttöaiheissa mainittuja lukuun ottamatta ja tatuoinnit voivat vaikeuttaa hoidon onnistumista ja arviointia. Tällaisista tilanteista ei ole kokemuksia.

Intensiivinen leesioiden valmistelu saattaa pahentaa kipua

Jotkin intensiiviset leesioiden valmistelumenettelyt (esim. kemiallinen kuorinta ja sen jälkeen ablatiivinen laserhoito) saattavat lisätä PDT-hoidon aikaisten kiputunteiden esiintyvyyttä ja voimakkuutta. Tätä on havaittu keinotekoisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon yhteydessä, mutta sen mahdollisuus on otettava huomioon myös fotodynaamisen punavalohoidon ja luonnollisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon yhteydessä.

Ameluz lisää valotoksisuutta ohimenevästi

Kaikki UV-hoidot on lopetettava ennen valohoidon aloittamista. Hoidettujen leesioalueiden ja niitä ympäröivän ihon altistamista auringolle on yleisenä varotoimenpiteenä vältettävä noin 48 tunnin ajan hoidon jälkeen. Samanaikainen tunnettujen fototoksisten tai valoallergiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten mäkikuisman, griseofulviinin, tiatsididiureettien, sulfonyyliureaivalmisteiden,

fentiatsiinien, sulfonamidien, kinolonien ja tetrasykliinien, käyttö saattaa lisätä fotodynaamisen hoidon aiheuttamia fototoksisia reaktioita.

Allergisen reaktion riski

Ameluz sisältää soijapavun fosfatidyylikoliinia, eikä sitä pidä käyttää potilailla, joiden tiedetään olevan allergisia pähkinälle tai soijalle (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paikallisesti käytetty Ameluz ei lisää merkitsevästi 5-aminolevuliinihapon tai protoporfyrini IX:n luonnollista pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) 5-aminolevuliinihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä Ameluzin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö 5-aminolevuliinihappo/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava 12 tunnin ajaksi Ameluz-hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja 5-aminolevuliinihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ameluz-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ameluzin kliinisissä tutkimuksissa useimmilla hoitoa aktiiviseen keratoosiin ja tyvisolusyöpään saaneilla tutkittavilla havaittiin paikallisia ihoreaktioita antopaikassa. Tämä on odotettavissa oleva vaikutus, sillä fotodynaaminen hoito perustuu vaikuttavana aineena käytetystä

5-aminolevuliinihaposta syntetisoidun protoporfyrini IX:n fototoksisiin vaikutuksiin.

Yleisimmät oireet olivat ärsytys, punoitus, kipu ja turvotus antopaikassa. Vaikutusten voimakkuus määräytyy fotodynaamisessa hoidossa käytetyn valon tyypin mukaan. Vaikutusten voimakkuus korreloi myös kapealla punavalospektrillä saavutettavan paremman hoitotuloksen kanssa (ks. kohta 5.1). Haittavaikutukset, kuten kipu, ovat harvoin vaatineet hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Ameluz-tutkimuksissa, joissa käytettiin luonnollista ja keinotekoista päivänvaloa, todettiin samankaltaisia haittavaikutuksia. Joidenkin haittavaikutusten, erityisesti kivun, voimakkuus oli kuitenkin vähäisempi kun Ameluz-valmistetta käytettiin yhdessä päivänvaloa käyttävän PDT-hoidon kanssa.

Useimmat haittavaikutukset ilmenevät valohoidon aikana tai pian sen jälkeen. Oireet ovat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita (tutkijan neliportaisella asteikolla arvioituna) ja kestävät useimmiten 1–4 päivää. Joissakin tapauksissa ne voivat kuitenkin kestää 1–2 viikkoa ja jopa pidempään.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten esiintyvyyttä fotodynaamista Ameluz-hoitoa pivotaalisissa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla 624 potilaalla on kuvattu seuraavassa taulukossa. Kaikki nämä haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Taulukossa esitetään lisäksi vakavia haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin markkinoilletulon jälkeen. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yhteenvedo fotodynaamista 5-aminolevuliinihappo-hoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Antopaikassa: rakkulat Muualla kuin antopaikassa: rakkulainen ihottuma
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Hermostuneisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Ohimenevä täydellinen muistinmenetys (ml. sekavuus ja desorientaatio) *, dysestesia
Silmät	Melko harvinainen	Silmäluomen turvotus, näön hämärtyminen, näön heikkeneminen
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Rakkula, ihon kuivuminen, pieni verenpurkauma, kiristävä iho
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Antopaikassa: punoitus, kipu (ml. kirvelevä kipu), ärsytys, kutina, turvotus, rupi, ihon kuoriutumisen, kovettuma, parestesia
	Yleinen	Antopaikassa: rakkulat, eritys, eroosio, reaktio, epämukavuuden tunne, herkästynt kivuntunto, verenvuoto, kuumotus
	Melko harvinainen	Antopaikassa: värjäytyminen, haavauma, turvotus, tulehdus, infektoitunut ekseema, yliherkkyys* ¹
		Muualla kuin antopaikassa: vilunväristykset, kuumotus, kuume, kipu, uupumus, haavauma, turvotus
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Haavavuoto
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kuumat aallot

* Tiedot markkinoillaolajalta.

¹ Tätä reaktiota esiintyy myös ennen valohoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennäköistä paikallisessa käytössä, eikä siitä ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Systeeminen toksisuus ei ole todennäköistä, jos Ameluzia niellään vahingossa. Suojausta auringonvalolta 48 tunnin ajan ja antopaikan tarkkailua kuitenkin suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, fotodynaamisessa/säteilyhoidossa käytettävät herkistäjät, ATC-koodi: L01XD04

Vaikutusmekanismi

Paikallisesti käytetty 5-aminolevuliinihappo (ALA) metaboloituu protoporfyyriini IX:ksi (PpIX), joka on hoidettavien leesioiden solujen sisälle kertyvä fotoaktiivinen yhdiste. PpIX aktivoidaan valolla, jonka aallonpituus ja energia ovat tarkoitukseen sopivia. Hapen läsnä ollessa muodostuu reaktiivisia happilajeja. Nämä vaurioittavat solukomponentteja ja lopulta tuhoavat kohdesolut.

Kun Ameluzia käytetään fotodynaamisen punavalohoidon yhteydessä, PpIX kertyy kohdesolujen sisälle inkubaation aikana valoa läpäisemättömän sidoksen alla. Tämän jälkeen annettava valohoito aktivoi kertyneet porfyyriinit ja saa aikaan fototoksisen vaikutuksen valolle altistuneissa kohdesoluissa.

Kun Ameluzia käytetään luonnollisella tai keinotekoisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon yhteydessä, PpIX:n muodostuminen ja aktivoituminen kohdesoluissa on jatkuvaa valolle altistumisen aikana, mikä saa aikaan jatkuvan mikrofototoksisen vaikutuksen. Okklusiositeen käyttäminen ei ole välttämätöntä, mutta se on valinnaista keinotekoisella päivänvalolla toteutettavaa PDT-hoitoa edeltävän inkubaation aikana.

Päivänvalolampuilla toteutettavan PDT-hoidon tulokset olivat verrattavissa luonnollisella päivänvalolla toteutettavalla PDT-hoidolla saavutettuihin tuloksiin. Päivänvalolamppujen spesifiset valospektrit, säteilyvoimakkuus ja valaisuaika voivat vaihdella. Esimerkkinä käytettyjen päivänvalolamppujen (MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 ja indoorLux[®]) analyysi osoitti, että kaikilla testatuilla laitteilla saavutettiin riittävä PpIX-aktivaatio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aktiinisen keratoosin (AK) ja kenttäkarsinogeneesin hoito:

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta aktiinisen keratoosin (AK) hoidossa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 746 potilasta. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa Ameluz-hoitoa sai kaikkiaan 486 potilasta. Kaikilla osallistuneilla oli vähintään 4 lievää tai keskivaikeaa aktiinisen keratoosin aiheuttamaa leesiota. Antopaikka valmisteltiin ja valmisteen annettiin vaikuttaa kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Jos leesiot tai karsinogeenikentät eivät olleet parantuneet täydellisesti 12 viikon kuluttua ensimmäisestä hoidosta, hoito toistettiin samanlaisena.

A) Punavalolampulla annettava kasvojen ja päänahan fotodynaaminen AK-hoito

ALA-AK-CT002-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu sokkoutettu kliininen 571 AK-potilasta käsittänyt tutkimus, ja seurannassa 6 tai 12 kuukautta tutkimuksen jälkeen, tutkittiin fotodynaamisen Ameluz-hoidon yhdenvertaisuutta kaupallisesti rekisteröidyn voiteen kanssa, joka sisältää 16-prosenttista metyyliaminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-oksopentanoaatti]), ja paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Punaisena valona oli joko kapean valospektrin lamppu (Aktilite CL 128 tai Omnilux PDT) tai lamppu, jonka valospektri oli leveämpi ja yhtäjaksoinen (Waldmann PDT 1200 L tai Hydrosun Photodyn 505 tai 750). Ensisijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Ameluz (78,2 %) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin MAL (64,2 %, [97,5 %:n luottamusväli: 5,9; ∞]) ja lumelääke (17,1 %, [95%:n luottamusväli: 51,2; 71,0]). Täydellisen paranemisen vaste oli parempi Ameluzilla (90,4 %) verrattaessa MAL:iin (83,2 %) ja lumelääkkeeseen (37,1 %). Paranemisvasteeseen ja siedettävyyteen vaikuttivat käytetyt valolähteet. Seuraavassa taulukossa on esitetty hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) fotodynaamisen hoidon aikana eri valolähteitä käytettäessä:

Taulukko 2a: Fotodynaamisen hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) eri valolähteitä käytettäessä AK:n hoidossa kliinisessä ALA-AK-CT002-tutkimuksessa.

Valolähde	Lääke-valmiste	Täydellinen paraneminen (%)	Antopaikan punoitus (%)			Antopaikan kipu (%)		
			lievä	keski-vaikea	vaikea	lievä	keski-vaikea	vaikea
Kapea spektri	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Leveä spektri	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Kliininen teho arvioitiin uudelleen seurantakäynneillä 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Uusiutumisprosentti 12 kuukautta hoidon jälkeen oli hieman parempi Ameluzilla (41,6 %, [95 %:n luottamusväli: 34,4; 49,1]) kuin MAL-hoidolla (44,8 %, [95 %:n luottamusväli: 36,8; 53,0]). Siihen vaikutti käytetyn valon spektri siten, että kapean spektrin valolla saavutettiin paremmat tulokset. Ennen päätöstä aloittaa fotodynaaminen hoito olisi otettava huomioon, että tutkimushenkilön täydellisen paranemisen todennäköisyys 12 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen oli kapean spektrin lampuilla 53,1 % ja kaikilla lamputyypeillä 47,2 % Ameluz-hoidossa. Vastaavat prosentit MAL-hoidossa olivat 40,8 % ja 36,3 %. Keskimääräinen todennäköisyys sille, että potilaat tarvitsisivat vain yhden hoidon ja olisivat täysin parantuneita 12 kuukautta fotodynaamisen hoidon jälkeen, oli 32,3 % Ameluz-hoidossa ja MAL-ryhmässä 22,4 % kaikkien lamppujen osalta.

Kosmeettinen tulos arvioitiin 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen (alkutilanteen 0-piste pois lukien) seuraavasti: erittäin hyvä tai hyvä 43,1 prosentilla Ameluz-ryhmässä, 45,2 prosentilla MAL-ryhmässä ja 36,4 prosentilla lumelääkeryhmässä ja epätydyttävä tai heikentynyt 7,9 prosentilla, 8,1 prosentilla ja 18,2 prosentilla näissä ryhmissä.

Tutkimuksessa ALA-AK-CT003 Ameluz-valmistetta verrattiin myös lumelääkehoitoon. Tämä oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, johon osallistui 122 AK-potilasta. Punaisen valon lähde antoi joko kapean 630 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm² (Aktilite CL 128) tai leveämmän yhtäjaksoisen 570–670 nm:n spektrin annoksella 170 J/cm² (Photodyn 750). Ensijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Fotodynaaminen Ameluz-hoito (66,3 %) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääkehoito (12,5 %, $p < 0,0001$). Täydellisen paranemisen vaste oli parempi Ameluzilla (81,1 %) kuin lumelääkkeellä (20,9 %). Paranemistulos ja siedettavuus määräytyivät valolähteen mukaan siten, että kapean spektrin valolla saavutettiin paremmat tulokset. Kliininen teho säilyi seuranta-aikana 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Ennen päätöstä aloittaa fotodynaaminen hoito olisi otettava huomioon, että tutkimushenkilön täydellisen paranemisen todennäköisyys 12 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen oli kapean spektrin lampuilla 67,5 prosenttia ja kaikilla lamputyypeillä annetun hoidon osalta 46,8 prosenttia Ameluz-hoidossa. Todennäköisyys sille, että potilaat tarvitsisivat vain yhden Ameluz-hoidon ja olisivat täysin parantuneita 12 kuukautta hoidon jälkeen, oli keskimäärin 34,5 prosenttia kaikilla lamputyypeillä annetun hoidon osalta.

Taulukko 2b: Fotodynaamisen hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) eri valolähteitä käytettäessä AK:n hoidossa kliinisessä ALA-AK-CT003-tutkimuksessa.

Valolähde	Lääke-valmiste	Täydellinen paraneminen (%)	Antopaikan punoitus (%)			Antopaikassa ilmenevä kipu (%)		
			lievä	keski-vaikea	vaikea	lievä	keski-vaikea	vaikea
Kapea spektri	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Leveä spektri	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Molemmissa AK-tutkimuksissa ALA-AK-CT002 ja -CT-003 paranemisvaste oli parempi kapean spektrin valohoidossa, mutta antopaikan haittavaikutusten esiintyvyys ja voimakkuus (esimerkiksi ohimenevä kipu, punoitus) lisääntyivät näillä laitteilla hoidetuilla potilailla (katso edellä olevat taulukot ja kohta 4.8).

Kosmeettinen tulos arvioitiin erittäin hyväksi 47,6 prosentilla Ameluz-ryhmän tutkimushenkilöistä ja 25,0 prosentilla lumelääkeryhmän tutkimushenkilöistä. Kosmeettinen tulos arvioitiin epätydyttäväksi tai huonoksi 3,8 prosentilla Ameluz-ryhmän tutkimushenkilöistä ja 22,5 prosentilla lumelääkeryhmän tutkimushenkilöistä.

Kenttäkarsinogeneesissa ihoalueella on useita AK-leesioita ja taustalla on todennäköisesti ympäröivän alueen aktiivinen vaurio (tunnetaan kenttäkarsinogeneesina tai kenttämuutoksena); tämän alueen laajuus ei ole välttämättä havaittavissa silmin tai lääkärintarkastuksessa. Kolmannessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (ALA-AK-CT007), johon otettiin 87 potilasta, verrattiin Ameluz-valmistetta ja lumelääkettä hoidettavilla kentillä, joilla jokaisella oli 4-8 aktiivisen keratoosin aiheuttamaa leesiota (kenttäkarsinogeneesi, field cancerization), jotka olivat entintään 20 cm²:n kenttäalueella. Punainen valolähde tuotti kapean, noin 635 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz oli parempi kuin lumelääke tarkasteltaessa potilaan täydellistä paranemista (Ameluz-valmisteella 90,9 % vs. lumelääkkeellä 21,9 %; p < 0,0001) ja leesioiden täydellistä häviämistä (Ameluz-valmisteella 94,3 % vs. lumelääkkeellä 32,9%; p < 0,0001), kun kontrollit tehtiin 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon (PDT-hoito) jälkeen. 96,9 %:lla potilaista, joilla oli aktiivisen keratoosin aiheuttamia leesioita kasvoilla tai otsassa, kaikki leesiot hävisivät, ja 81,8 %:lla potilaista, joilla oli aktiivisen keratoosin aiheuttamia leesioita päänahassa, leesiot hävisivät kokonaan. Lievän vaikeusasteen leesiot hävisivät 99,1 %:lla Ameluz-hoitoa saaneista potilaista vs. 49,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, keskivaikean vaikeusasteen leesioiden hoidossa nämä luvut olivat vastaavasti 91,7 % vs. 24,1 %. Kun fotodynaamista terapiaa oli annettu vasta yhden kerran, potilaan täydellinen paraneminen saavutettiin 61,8 %:lla Ameluz-hoitoa saaneista vs. 9,4 %:lla lumelääkettä saaneista, ja leesioiden täydellinen paraneminen saavutettiin vastaavasti 84,2 %:lla vs. 22,0 %:lla.

Kliininen teho säilyi viimeisen PDT-hoitokerran jälkeen 6 ja 12 kuukauden seurantajaksojen ajan. Ameluz-hoidon jälkeen 6,2 % leasioista uusiutui 6 kuukauden jälkeen ja lisäksi 2,9 % uusiutui 12 kuukauden jälkeen (lumelääke: 1,9 % leasioista uusiutui 6 kuukauden ja lisäksi 0 % uusiutui 12 kuukauden jälkeen). Uusiutumisprosentit potilailla olivat Ameluz-hoidossa 24,5 % ja lumelääkkeellä 14,3 % 6 kuukauden jälkeen ja lisäksi vastaavasti 12,2 % ja 0 % 12 kk:n hoidon jälkeen.

Tässä tutkimuksessa käytetty kenttähoito mahdollisti ihon laadun muutosten arvioinnin lähtötilanteessa ja 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon (PDT-hoidon) jälkeen. Alla olevassa taulukossa esitellään niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla oli ihovaurioita ennen PDT-hoitoa ja 12 kuukautta PDT-hoidon jälkeen. Kaikki ihon laadun parametrit hoidetulla alueella paranevat jatkuvasti 12 kuukauden seuranta-ajankohtaan asti.

Taulukko 3a: Ihon laadun parametrit hoidetulla alueella 12 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana (ALA-AK-CT007)

Ihovaurion tyyppi	Vaikeusaste	AMELUZ		Lumelääke	
		Ennen PDT-hoitoa (%)	12 kk PDT-hoidon jälkeen (%)	Ennen PDT-hoitoa (%)	12 kk PDT-hoidon jälkeen (%)
Karheus/ kuivuus/ hilseily	Ei lainkaan	15	72	11	58
	Lievä	50	26	56	35
	Keskivaikea/vaikea	35	2	33	8
Hyper-pigmentaatio	Ei lainkaan	41	76	30	62
	Lievä	52	24	59	35
	Keskivaikea/vaikea	7	0	11	4

Hypo-pigmentaatio	Ei lainkaan	54	89	52	69
	Lievä	43	11	44	27
	Keskivaikea/vaikea	4	0	4	4
Laikukas tai epäsäännöllinen pigmentaatio	Ei lainkaan	52	82	48	73
	Lievä	44	17	41	15
	Keskivaikea/vaikea	4	2	11	12
Arpeutumis-aste	Ei lainkaan	74	93	74	89
	Lievä	22	7	22	12
	Keskivaikea/vaikea	4	0	4	0
Atrofia	Ei lainkaan	69	96	70	92
	Lievä	30	4	30	8
	Keskivaikea/vaikea	2	0	0	0

B) Punavalolampulla annettava fotodynaaminen AK-hoito vartalon, kaulan/niskan ja raajojen alueella

Kliinisessä ALA-AK-CT010-tutkimuksessa Ameluz-valmisteeseen aktiivisen keratoosin (AK) hoidossa muilla kehon alueilla (raajat, vartalo ja niska/kaula) verrattiin lumelääkehoitoon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, yksilönsisäisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailtavana oli 50 potilasta, joilla oli 4-10 AK:ta raajojen tai vartalon tai kaulan/kaulan vastakkaisilla alueilla. Punaisen valon lähde antoi kapean 635 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ensisijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Ameluz oli parempi kuin lumelääke tarkasteltaessa leesioiden keskimääräistä täydellistä häviämistä (Ameluz-valmisteella 86,0 % vs. lumelääkkeellä 32,9 %) ja potilaan täydellistä paranemista (Ameluz-valmisteella 67,3 % vs. lumelääkkeellä 12,2 %), kun kontrollit tehtiin 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon (PDT) jälkeen. Niiden leesioiden määrä, jotka tutkija oli arvioinut täysin parantuneiksi ja jotka samanaikaisesti olivat myös koepalan histologisen tutkimuksen mukaan parantuneet, oli pienempi molemmissa ryhmissä: 70,2 % Ameluz-ryhmässä ja 19,1 % lumelääkeryhmässä.

C) Luonnollisella päivänvalolla toteutettava kasvojen ja päänahan fotodynaaminen AK-hoito

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta luonnollisella päivänvalolla toteutettavassa fotodynaamisessa hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, havainnoitsijan suhteen sokkoutetussa, yksilönsisäisessä faasin III tutkimuksessa (ALA-AK-CT009), johon osallistui 52 potilaista, joilla oli 3-9 AK:ta kummallakin puolella kasvoja ja/tai päänahkaa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin Ameluzin yhdenvertaisuutta voiteen kanssa, joka sisältää 16 % metyyli-aminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-oksopentanoaatti]) ja joka on kaupallisesti rekisteröity käytettäväksi luonnollisella päivänvalolla toteutettavassa PDT-hoidossa. Kasvojen/päänahan kumpikin puoli hoidettiin yhdellä näistä kahdesta valmisteesta. Luonnollisella päivänvalolla toteutettava PDT-hoito toteutettiin ulkona olemalla täydessä päivänvalossa jatkuvasti 2 tunnin ajan. Aurinkoisina päivinä potilas sai hakeutua varjoon, jos hän tunsu olonsa epämukavaksi suorassa auringonvalossa. Sateiset jaksot tai sisätiloissa vietetty aika pidensivät altistusajaa ulkona vastaavasti. Luonnollinen päivänvalo ei välttämättä ole riittävä Ameluz-päivänvalohoidon toteuttamiseen talvikuukausien aikana joissakin Euroopan osissa. Luonnollisella päivänvalolla toteutettava fotodynaaminen Ameluz-hoito on toteutettavissa Etelä-Euroopassa vuoden ympäri, Keski-Euroopassa helmikuusta lokakuuhun ja Pohjois-Euroopassa maaliskuusta lokakuuhun. Leesioiden täydelliset parantumisosuudet olivat yhteen luonnollisella päivänvalolla toteutettavaan PDT-hoitokertaan yhdistetyllä Ameluz-valmisteella 79,8 % ja MAL-vertailuvalmisteella 76,5 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että Ameluz-valmiste on yhdenvertainen MAL-voiteeseen verrattuna [alaraja 97,5 % - luottamusväli 0,0]. Hoitojen haittavaikutukset ja siedettävyyden olivat keskenään vertailukelpoisia. Kliininen teho arvioitiin uudelleen seurantakäynneillä 6 ja 12 kuukautta viimeisen luonnollisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon jälkeen. Leesioiden keskimääräiset uusiutumisprosentit 12 kuukauden jälkeen olivat Ameluzia käytettäessä lukumääräisesti pienemmät (19,5 %) kuin MAL-vertailuvalmisteella (31,2 %).

Taulukko 3b: Täydellinen paraneminen (Täysin parantuneiden yksittäisten leesioden prosenttiosuus) kliinisessä ALA-AK-CT009-tutkimuksessa

	N	BF-200 ALA Keskiarvo $\pm$ keskihajonta (%)	N	MAL Keskiarvo $\pm$ keskihajonta (%)	Alaraja 97,5% Luottamusväli	P-arvo
PPS – yhdenvertaisuus	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – paremmuus	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Tyvisolusyövän (basalioma, BCC) hoito:

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta < 2 mm paksun tyvisolusyövän (basalioma, BCC) hoidossa on arvioitu 281 potilaalla, jotka osallistuivat faasin III kliiniseen tutkimukseen (ALA-BCC-CT008). Tässä tutkimuksessa kaikkiaan 138 potilasta sai Ameluz-hoitoa. Kaikilla potilailla oli 1-3 tyvisolusyöpäleesiota kasvoilla/otsalla, kaljussa päänahassa, raajoissa ja/tai kaulassa/niskassa/vartalossa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin fotodynaamisen Ameluz-hoidon yhdenvertaisuutta voiteen kanssa, joka sisältää 16 % metyyli-aminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-oksopentanaoatti]). Punainen valolähde tuotti kapean, noin 635 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ensisijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen.

Potilaiden leesioden täydelliset parantumisprosentit olivat Ameluz-valmisteella 93,4 % ja MAL-vertailuvalmisteella 91,8 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että Ameluz-valmiste on yhdenvertainen MAL-voiteen kanssa [97,5 % -luottamusväli -6,5]. Tyvisolusyövän leesioista 94,6 % parani Ameluz-valmisteella, 92,9 % MAL-voiteella. Nodulaarisessa tyvisolusyövässä (BCC) 89,3 % leesioista parani Ameluz-valmistetta käytettäessä, 78,6 % MAL-voidetta käytettäessä. Hoitojen haittavaikutukset ja siedettävyyden olivat keskenään vertailukelpoisia.

Kliininen teho arvioitiin uudelleen seurantakäynneillä 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Leesion uusiutumisprosentit 6 ja 12 kuukauden jälkeen olivat Ameluzia käytettäessä 2,9 % ja 6,7 % ja MAL-voiteella 4,3 % ja 8,2 %.

Taulukko 4: PDT-hoidon teho tyvisolusyövän hoidossa kaikilla potilailla ja valikoiduilla alaryhmillä kliinisessä tutkimuksessa ALA-BCC-CT008

	Ameluz Potilaiden lukumäärä n (%)	Ameluz Täysin parantuneet potilaat n (%)	Ameluz Täysin parantuneet leesioidet n (%)	MAL Potilaiden lukumäärä n (%)	MAL Täysin parantuneet potilaat n (%)	MAL Täysin parantuneet leesioidet n (%)
Yhteensä	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Alaryhmät:						
Potilaat, joilla yli 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	-	16 (14,5)	14/16 (87,5)	-
Pinnalliset (ainoastaan)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulaariset (ainoastaan)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Muut (mukaan lukien pinnallisten ja nodulaaristen yhdistelmät)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Paksuus >1 mm	-	-	8/11 (72,7)	-	-	8/12 (66,7)

BCC pään alueella (ainoastaan)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC vartalossa (ainoastaan)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Potilaiden jakautuminen eri alaryhmiin oli samankaltainen molempilla tuotteilla, ja se vastaa jakaumaa yleisväestössä, jossa yli 70 % tyvisolusyövistä sijaitsee pään/vartalon alueella. Tällä alueella sijaitsevat tyvisolusyövät kuuluvat pääasiassa pinnalliseen alatyyppiin. Vaikka alaryhmät ovat liian pieniä merkitsevien johtopäätösten tekemiseksi yksittäisistä ryhmistä, kahden tuotteen jakaumat eri alaryhmiin ovat hyvin samankaltaiset. Siten ei vaikuta todennäköiseltä, että ne voisivat vaikuttaa negatiivisesti yhdenvertaisuuteen tutkimuksen ensisijaisessa päätepisteessä tai kaikissa alaryhmissä havaittuihin yleisiin suuntauksiin.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa tarkoituksena oli tutkia aminolevuliinihapolle herkistymisen mahdollisuutta 216 terveellä henkilöllä, 13 henkilölle (6 %:lle) kehittyi allerginen kosketusihottuma henkilöiden altistuttua jatkuvasti 21 vuorokauden ajan aminolevuliinihappo-annoksille, jotka olivat suurempia kuin normaalisti aurinkokeratoosin hoitoon käytettävät annokset. Allergista kosketusihottumaa ei ole havaittu tavanomaisissa hoito-olosuhteissa.

Aktiinisen keratoosin aiheuttamien leesioiden vaikeusasteen arviointiin käytettiin Olsenin ja muiden vuonna 1991 julkaisemaa asteikkoa (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743):

Aste		Vaikeusasteen kliininen kuvaus
0	ei leesiota	Ei näkyvää eikä käsin tunnusteltavaa aktiinisen keratoosin aiheuttamaa leesiota
1	lievä	Ympäristöstään kohoamattomia, vaaleanpunaisia täpliä, ei hyperkeratoosia tai punoitusta, käsin heikosti tunnusteltava, aktiininen keratoosi tuntuu paremmin kuin näkyy
2	keski-vaikea	Vaaleanpunaiset tai punaiset näppylät ja punoittavat hyperkeratoottiset läiskät, melko paksu aktiininen keratoosi, joka näkyy ja tuntuu selvästi
3	vaikea	Erittäin paksu ja/tai selkeästi erottuva aktiininen keratoosi

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ameluzin -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa aktiinisen keratoosin.

Tyvisolukarsinooman osalta on olemassa koko valmisteryhmää koskeva poikkeuslupa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Imeytymistä ihmisen ihon kautta on tutkittu *in vitro* Ameluziin sisältyvän radioaktiivisesti merkityn 5-aminolevuliinihapon (ALA) avulla. Keskimääräinen kumulatiivinen imeytyminen ihmisen ihon kautta (mukaan lukien kertyminen verinahkaan) 24 tunnin kuluttua oli 0,2 prosenttia annostellusta annoksesta. Vastaavia tutkimuksia ei ole aktiinisen keratoosin aiheuttamien leesioiden vaurioittamasta ja/tai karheutumia sisältävästä ihmisen ihosta.

Jakautuminen

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa mitattiin 5-aminolevuliinihapon ja protoporfyrini IX:n pitoisuudet seerumissa sekä ALA:n pitoisuudet virtsassa ennen Ameluzin annostelua fotodynaamista hoitoa varten sekä 3 ja 24 tuntia hoidon jälkeen. Annostelun jälkeiset pitoisuudet eivät olleet nousseet annostelua edeltävistä luonnollisista pitoisuuksista, mikä osoitti, ettei paikallisen annostelun systeeminen imeytyminen ole merkittävää.

Farmakokineettinen maksimikäyttötutkimus tehtiin 12 potilaalla, joilla oli vähintään 10 lievää tai kohtalaista aktiivisen keratoosin aiheuttamaa leesiota kasvoilla tai otsalla. Kokonainen putkilo lumelääkettä ja Ameluz-valmistetta levitettiin iholle, minkä jälkeen annettiin fotodynaamista hoitoa (PDT) kiinteissä jaksoissa. Sitten seurasi 7 vuorokauden hoidon (washout-) jakso, minkä jälkeen arvioitiin aminolevuliinihapon ja protoporfyrini IX:n pitoisuudet plasmassa lähtötilanteessa ja Ameluz-hoidon jälkeen. Useimmilla potilailla havaittiin enintään 2,5-kertainen aminolevuliinihapon perusarvojen nousu Ameluz-valmisteen levittämisen jälkeen ensimmäisten 3 tunnin aikana, mikä on vielä aiemmin raportoitujen ja julkaistujen endogeenisten aminolevuliinihappopitoisuuksien normaaliarvojen rajoissa. Protoporfyrini IX -metaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat yleensä kaikilla potilailla alhaiset, eikä protoporfyrini IX:n pitoisuuksien selvää nousua plasmassa havaittu yhdelläkään potilaalla Ameluz-valmisteen levittämisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille ihotoksisuustutkimusten tai tutkimuskirjallisuudessa raportoitujen toistuvan altistuksen toksisuuden, genotoksisuuden ja lisääntymistoksisuuden tutkimustulosten perusteella. Aminolevuliinihappolla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi
Soijapavun fosfatidyylikoliini
Polysorbaatti 80
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Isopropyylialkoholi
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Natriumbentsoaatti (E211)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton putki: 24 kuukautta
Avaamisen jälkeen: 4 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytys jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi ulkopakkaus, joka sisältää alumiiniputken, jonka sisäpinnalla on epoksi-fenolisuojalakka. Lateksitiiviste ja HDPE:stä valmistettu kierrekorkki. Yksi putki sisältää 2 g geeliä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lamppua on käytettävä käyttöohjeen mukaisesti. On käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä, tarpeellisilla suodattimilla ja/tai heijastavilla peileillä varustettuja lamppuja, joiden avulla altistuminen lämmölle, siniselle valolle (koskee vain punavalohoitoa) ja ultraviolettisäteilylle voidaan pitää mahdollisimman vähäisenä. Ennen tietyn lampun käyttämistä laitteen tekniset tiedot on tarkistettava sen varmistamiseksi, että tarkoitetun valospektrin vaatimukset täyttyvät. Sekä potilaan että valohoitoa antavan hoitohenkilöstön on noudatettava käytettävän valolähteen mukana toimitettuja turvaohjeita. Potilaan ja hoitohenkilöstön on käytettävä tarkoitukseen sopivia suojalaseja punavalohoidon ja suositusten mukaan myös keinotekoisella päivänvalolla toteutettavan PDT-hoidon aikana. Hoidettavien leesioalueiden ulkopuolella olevaa tervettä ihoa ei tarvitse suojata.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Saksa
Puh: +49 214 87632 66
Faksi: +49 214 87632 90
Sähköposti: ameluz@biofrontera.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/740/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. joulukuu 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ameluz 78 mg/g geeli
5-aminolevuliinihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi gramma sisältää aminolevuliinihappohydrokloridia määrän, joka vastaa 78 mg 5-aminolevuliinihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ksantaanikumi, soijapavun fosfatidyylikoliini, polysorbaatti 80, keskipitkäketjuiset triglyseridit, isopropyylialkoholi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumbentsoaatti (E211), puhdistettu vesi. Ks.lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Hävitettävä 4 kuukauden kuluttua pakkauksen avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/740/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero} [tuotekoodi]
SN {numero} [sarjanumero]
NN {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Putki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ameluz 78 mg/g geeli
5-aminolevuliinihappo
Iholle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 g

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ameluz 78 mg/g geeli
5-aminolevuliinihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Ameluz on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ameluzia
3. Miten Ameluzia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ameluzin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ameluz on ja mihin sitä käytetään

Ameluz sisältää vaikuttavana aineena 5-aminolevuliinihappoa. Sitä käytetään:

- tunnustelemalla havaittavien ja melko paksujen **aktiivisten keratoosien** tai kokonaisten aktiivinen keratoosi -kenttien hoitamiseen aikuisilla. Aktiiviset keratoosit ovat uloimman ihokerroksen muutoksia, joista voi seurata ihosyöpä.
- aikuisten sellaisen pinnallisen ja/tai nodulaarisen **tyvisolusyövän (basaliooma, BCC)** uusintahoitoon, jota ei voida leikata mahdollisen hoitoon liittyvän sairastuvuuden ja/tai huonon kosmeettisen tuloksen takia. Tyvisolusyöpä on ihosyöpä, joka voi aiheuttaa punoittavia, hilseileviä läikkeitä tai yhden tai useampia pieniä kohoumia, jotka vuotavat verta helposti eivätkä parane.

Iholle levitetyn Ameluz-geelin vaikuttava aine muuttuu valoherkäksi aineeksi, joka kertyy vaurioituneisiin soluihin. Tarkoitukseen soveltuvalla valolla annetun valohoidon seurauksena syntyy herkästi reagoivia happipitoisia molekyylejä, jotka tuhoavat kohdesolut. Tämä hoito on nimeltään fotodynaaminen hoito (PDT).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ameluzia

Älä käytä Ameluzia

- jos olet **allerginen**
 - 5-aminolevuliinihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - valoherkille aineille, joita kutsutaan porfyriineiksi
 - soijalle tai pähkinöille
- jos sinulla on veren punaisen pigmentin tuottamishäiriö, jota kutsutaan **porfyriaksi**
- jos sinulla on **valolle altistumisen aiheuttamia** (tai sen pahentamia) **muita ihoreaktioita**.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ameluzia.

- Hyvin harvinaisissa tapauksissa fotodynaaminen hoito voi lisätä ohimenevän muistinmenetyksen (amnesian) kehittymisen riskiä.
- Ameluzin käyttöä ei suositella, jos käytät immuunisalpaajia.

- Vältä Ameluzin levittämistä
 - verta vuotaviin leesiöihin.
 - silmiin tai limakalvoille.
 - ihoalueille, joilla on muita sairauksia tai tatuointeja, koska tämä voi estää hoidon onnistumista ja arviointia.
- Intensiivinen leesiöiden valmistelu (esim. kemiallinen kuorinta ja sen jälkeen ablatiivinen laserhoito) saattavat lisätä PDT-hoidon aikana esiintyvää kipua.
- Lopeta kaikki UV-hoidot ennen Ameluz-hoitoa.
- Vältä hoidettujen kohtien ja niitä ympäröivien ihoalueiden altistamista auringonvalolle 48 tunnin ajan hoidon jälkeen.

Lapset ja nuoret

Aktiinisia keratooseja tai tyvisolukarsinomia ei esiinny lapsilla ja nuorilla, paitsi erittäin harvinaisissa tapauksissa.

Muut lääkevalmisteet ja Ameluz

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille myös, jos käytät valoallergiaa tai muita valoaltistuksesta johtuvia haitallisia reaktioita lisääviä lääkkeitä, joita ovat esimerkiksi

- **mäkikuisma** ja sitä sisältävät tuotteet: masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet
- **griseofulviini**: sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **nesteen poistumista** munuaisten kautta **lisäävät lääkkeet**, joiden vaikuttavan aineen nimi on usein tiatsidi- tai titsidi-loppuinen, kuten hydroklorotiatsidi
- tietyt **diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet**, kuten glibenklamidi ja glimepiridi
- **mielenterveyden häiriöiden, pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet**, joiden vaikuttavan aineen nimi on yleensä atsiini-loppuinen, kuten fenotiatsiini
- **bakteeriperäisen tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet**, joiden vaikuttava aine on sulfa-alkuinen tai oksasiini- tai sykliini-loppuinen, kuten tetrasykliini.

Raskaus ja imetys

Ameluzin käyttöä raskauden aikana ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömiä. Rintaruokinta on lopetettava 12 tunnin ajaksi Ameluzin käyttämisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ameluzilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Ameluz sisältää

- 2,4 mg natriumbentsoaattia (E 211) yhdessä grammassa geeliä: natriumbentsoaatti voi aiheuttaa paikallista ärsytystä.
- soijapavun fosfatidyylikoliinia: älä käytä tätä lääkettä, jos olet allerginen pähkinöille tai soijalle.

3. Miten Ameluzia käytetään

Ameluzia käytetään vain iholla. Hoito koostuu Ameluzin levittämisestä ja valolle altistumisesta. Samalla hoitokerralla voidaan hoitaa yhtä tai useaa leesiötä tai hoitokenttää. Aktiivisen keratoosin leesiöiden tai kenttien hoidon valolähde voi olla päivänvalo (luonnollinen tai keinotekoinen) tai erityinen punavalolamppu. Lääkäri päättää leesiöittesi perusteella kumpaa hoitovaihtoehtoa käytetään. Annettaessa hoitoa vartalon, niskan/kaulan tai raajojen alueilla olevaan aktiiviseen keratoosiin tai tyvisolukarsinomaan, fotodynaamisen hoidon valolähteen pitää aina olla punavalolamppu.

Aktiinisen keratoosin ja tyvisolukarsinooman leesioiden ja kenttien hoito punavalolampulla

Ameluzin käyttö yhdessä punavalolampun kanssa vaatii erityisiä välineitä ja fotodynaamisen hoidon erityisosaamista. Siksi tämä hoito annetaan lääkärin vastaanotolla.

Leesioiden valmistelu

Antopaikka pyyhitään huolellisesti alkoholiin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat poistetaan tarkasti ja kaikkien leesioalueiden pinta karheutetaan varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä.

Geelin levittäminen

Ameluzia levitetään leesioiden tai kenttien päälle ja noin 5 mm:n alueelle leesioiden tai kenttien ympärille noin 1 mm:n paksuisena kerroksena käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Geeliä saa sivellä vähintään yhden cm:n etäisyydelle silmistä ja limakalvoista. Vahingon sattuessa huuhtelee vedellä. Geelin annetaan kuivua noin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen hoidettava alue peitetään tiiviillä valoa läpäisemättömällä siteellä. Side poistetaan 3 tunnin kuluttua. Jäljellä oleva geeli pyyhitään pois.

Valohoito punavalolampulla

Hoidettavalle alueelle annetaan valohoitoa punaisella valolla puhdistamisen jälkeen. Hoidon tehoon ja haittavaikutuksiin, kuten tilapäiseen kipuun, vaikuttaa hoidossa käytetty valolähde. Sekä potilaan että valohoitoa antavan hoitohenkilöstön on hoidon aikana noudatettava käytettävän valolähteen mukana toimitettuja turvallisuusohjeita. Valohoidon aikana kaikkien läsnäolijoiden on käytettävä tarkoitukseen sopivia suojalaseja. Hoidettavan alueen ulkopuolista tervettä ihoa ei tarvitse suojata.

Kasvojen ja päänahan alueen aktiinisen keratoosin leesioiden ja kenttien hoitaminen luonnollisella päivänvalolla

Ennen hoitoa huomioitavaa

Käytä luonnollisella päivänvalolla toteutettavaa hoitoa vain olosuhteissa, jotka ovat riittävän miellyttävät kaksi tuntia kestävään ulkona oleskeluun (kun lämpötila > 10 °C). Jos sää on sateinen tai todennäköisesti muuttuu sateiseksi, älä käytä luonnollisella päivänvalolla toteutettavaa hoitoa.

Leesiokohtien valmistelu

Levitä aurinkovoidetta auringolle altistuvan ihon suojaamiseksi 15 minuuttia ennen leesiokohtien käsittelyä. Käytä vain sellaisia aurinkovoiteita, joissa on kemialliset suodattimet ja joiden suojakerroin on vähintään 30. Älä käytä aurinkovoiteita, joissa on fysikaalisia suodattimia, esim. titaanioksidi, sinkkioksidi, koska nämä estävät valon imeytymisen ihoon ja voivat sen vuoksi vaikuttaa tehoon. Pyyhi sitten antopaikka huolellisesti alkoholiin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Poista sitten hilseilevä iho ja pintakerrostumat tarkasti ja karheuta varovasti kaikkien leesioalueiden pinta. Vältä verenvuotojen aiheuttamista.

Geelin levittäminen

Levitä Ameluzia leesioiden tai kenttien päälle ja noin 5 mm:n alueelle leesioiden tai kenttien ympärille käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla.

Vältä geelin joutumista silmiin ja limakalvoille siten, että sivelet geeliä vähintään yhden cm:n etäisyydelle näistä alueista. Vahingon sattuessa huuhtelee vedellä.

Tiivistä valoa läpäisemätöntä sidettä ei tarvita. Älä pyyhi geeliä pois luonnollisella päivävalolla toteutettavan hoitokerran aikana.

Valohoito käytettäessä luonnollista päivänvaloa aktiinisen keratoosin hoitoon

Jos sääolosuhteet ovat sopivat (ks. edellä oleva kohta Ennen hoitoa huomioitava), sinun pitää mennä ulos 30 minuutin kuluessa geelin levittämisen jälkeen ja pysytellä jatkuvasti 2 tunnin ajan täydessä päivänvalossa. Kuumalla ilmalla on sallittua hakeutua varjoon. Jos ulkonaoloaika keskeytyy, tämä on korvattava pidemmällä valohoitoajalla. Kahden tunnin valo-altistuksen päätyttyä pese jäljellä oleva geeli pois.

Kasvojen ja päänahan alueen aktiivisen keratoosin leesioiden ja kenttien hoitaminen päivänvalolampulla

Ameluzin käyttö yhdessä päivänvalolampun kanssa vaatii erityisiä välineitä ja fotodynaamisen hoidon erityisosaamista. Siksi tämä hoito annetaan lääkärin vastaanotolla.

Leesioiden valmistelu

Antopaikka pyyhitään huolellisesti alkoholiin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat poistetaan tarkasti ja kaikkien leesioalueiden pinta karheutetaan varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä.

Geelin levittäminen

Ameluzia levitetään leesioiden tai kenttien päälle ja noin 5 mm:n alueelle leesioiden tai kenttien ympärille ohuena kerroksena käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Geeliä saa sivellä vähintään yhden cm:n etäisyydelle silmistä ja limakalvoista. Vahingon sattuessa huuhtelee vedellä.

Inkubaatio ja valohoito päivänvalolampulla

Geelin levittämisen jälkeen hoidon kokonaiskeston (joka sisältää inkubaation ja valohoidon) tulee olla 2 tuntia mutta ei yli 2,5 tuntia. Valohoito on kuitenkin aloitettava 0,5–1 tuntia geelin levittämisen jälkeen. Inkubaation aikana ei tarvitse käyttää okklusiosidettä. Sen käyttäminen on valinnaista, mutta se on poistettava viimeistään ennen valohoidon aloittamista. Sekä potilaan että valohoitoa antavan hoitohenkilöstön on hoidon aikana noudatettava käytettävän valolähteen mukana toimitettuja turvallisuusohjeita. Valohoidon aikana kaikkien läsnäolijoiden on käytettävä tarkoitukseen sopivia suojalaseja. Hoidettavan alueen ulkopuolista tervettä ihoa ei tarvitse suojata. Jäljellä oleva geeli pyyhitään pois valolle altistumisen päätyttyä.

Hoitokertojen määrä

- Aktiivisen keratoosin vauriokohdat ja kentät hoidetaan yhdellä hoitokerralla.
- Tyvisolusyöpään annetaan hoitoa kahdella hoitokerralla, joiden välissä on yksi viikko.

Hoidetut vauriokohdat arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua hoidosta. Lääkäri määrittää kunkin ihovauriokohdan antaman vasteen ja tällöin hoito on ehkä toistettava.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Noin yhdeksällä kymmenestä käyttäjästä ilmenee levityskohdassa haittavaikutuksia, mikä osoittaa, että vaurioituneet solut reagoivat hoitoon.

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyy tyypillisesti valohoidon aikana tai 1–4 päivää hoidon jälkeen. Joissakin tapauksissa haittavaikutukset voivat kestää 1–2 viikkoa tai jopa pidempään. Vain harvoissa tapauksissa valohoito voidaan joutua keskeyttämään tai lopettamaan haittavaikutusten, kuten kivun, takia. Kun Ameluz-hoitoa on annettu pitempien jaksojen ajan, ihon laadun parametrit paranevat usein jatkuvasti.

Alla lueteltuja haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä Ameluzia punavalolampun kanssa. Ameluz-tutkimuksessa, jossa käytettiin luonnollista tai keinotekoista päivänvaloa, esiintyi samankaltaisia haittavaikutuksia, jotka olivat kuitenkin voimakkuudeltaan lievempiä etenkin kivun osalta. Joitakin antopaikan reaktioita on havaittu ennen valon käyttöä.

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä

- antopaikan reaktiot
 - ihon punoitus
 - kipu (ml. kirvelevä)

- ärsytys
- kutina
- nesteen kertymisen aiheuttama kudoksen turpoaminen
- rupi
- ihon hilseily
- kovettuma
- tuntoharhat, kuten pistely, kihelmöinti tai puutuminen

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- antopaikan reaktiot
 - rakkulat
 - erityys
 - pieni pintahaava
 - muu reaktio
 - epämukavuuden tunne
 - lisääntynyt kipuherkkyys
 - verenvuoto
 - kuumotus
- päänsärky

Melko harvinainen: voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- antopaikan reaktiot
 - värimuutos
 - märkärakkulat
 - haavauma
 - turvotus
 - tulehdus
 - märkärakkulainen ihottuma
 - allerginen reaktio¹
- rakkula
- ihon kuivuminen
- nesteen kertymisen aiheuttama silmäluomen turpoaminen, hämärtynyt näkö tai näön heikkeneminen
- epämiellyttävä, poikkeava kosketusaistimus
- vilunväristykset
- kuumotus, kuume, kuumat aallot
- tilapäinen muistinmenetys¹
- kipu
- hermostuneisuus
- haavavuoto
- uupumus
- ihottuma, punaiset tai purppuranpunaiset pilkut kehossa
- haavauma
- turvotus
- kiristävä iho.

¹ Tiedot markkinoillaolajalta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ameluzin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen. Hävitä avatut voideputket 4 kuukauden kuluttua avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ameluz sisältää

- Vaikuttava aine on 5-aminolevuliinihappo.
1 g Ameluzia sisältää 78 mg 5-aminolevuliinihappoa (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:
dinatriumfosfaattidihydraatti, isopropyylialkoholi, polysorbaatti 80, puhdistettu vesi, natriumbentsoaatti (E211), natriumdivetyfosfaattidihydraatti, soijapavun fosfatidyylikoliini, keskipitkäketjuiset triglyseridit, ksantaanikumi. Ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ameluz on valkoista tai kellertävää geeliä.

Jokainen pakkaus sisältää yhden alumiiniputken, jossa on 2 grammaa geeliä ja joka on suljettu PE-kierrekorkilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.