

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ameluz 78 mg/g gél

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy gramm (g) gél 78 mg 5-amino-levulinsavat (acidum aminolevulinicum) tartalmaz (hidroklorid formában).

Ismert hatású segédanyagok

Egy gramm gél 2,4 mg nátrium-benzoátot (E211), 3 mg szójabab-foszfatidil-kolint.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gél.

Sárgásfehér gél.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe/közepes súlyosságú keratosis actinica (Olsen-féle osztályozás: 1-2, lásd 5.1 pont) és precancerosisos területek (field cancerization) kezelésére felnőtteknél.

A kezeléssel összefüggő lehetséges morbiditas és/vagy kedvezőtlen esztétikai eredmény miatt műtéti kezelésre nem alkalmas superficialis és/vagy nodularis basalsejtes carcinoma kezelése felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás felnőtteknél

Az arc és a hajas fejbőr keratosis actinicájának (AK) kezelésére egyetlen fotodinámiás kezelést (természetes napfénnel vagy vörös fényű lámpával, illetve mesterséges napfényt biztosító lámpával) kell alkalmazni egyetlen vagy több elváltozás vagy teljes precancerosisos területek (olyan bőrterületek, amelyeken egy korlátozott területen belül több keratosis actinicas elváltozást actinicus és napsugárzás indukálta károsodást tartalmazó terület vesz körül) esetén is.

A törzs, a nyak és a végtagok keratosis actinicájának (AK) kezelésére egyetlen szűk spektrumú, vörös fényű fotodinámiás kezelést kell alkalmazni.

A keratosis actinicas elváltozásokat vagy területeket három hónappal a kezelés után meg kell vizsgálni. Azokat a kezelt elváltozásokat vagy területeket, amelyek 3 hónap alatt nem szűntek meg teljesen, újra kell kezelni.

Basalsejtes carcinoma (BCC) kezelésére két alkalommal kell fotodinámiás kezelést végezni vörös fényű lámpával egy vagy több elváltozásra, a kezelések között körülbelül egy hetes különbséggel. A basalsejtes carcinomás elváltozásokat három hónappal az utolsó kezelés után meg kell vizsgálni. Azokat a kezelt elváltozásokat, amelyek 3 hónap alatt nem szűntek meg teljesen, újra kell kezelni.

Gyermekek és serdülők

Az Ameluz-nak gyermekpopulációban nincs releváns alkalmazása. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ameluz külsőleges alkalmazásra szolgál.

Az Ameluz fotodinámiás kezelésben jártas orvos, ápoló vagy más egészségügyi szakdolgozó irányítása mellett alkalmazható. Ha szükség van vörös fényű lámpára vagy mesterséges napfényt biztosító lámpára, a kezelést egészségügyi szakdolgozónak kell elvégeznie.

AK, precancerosos területek és BCC kezelése vörös fényű lámpával:

- a) *Az elváltozások előkészítése:* Az Ameluz alkalmazása előtt a bőr zsírtalanítása céljából minden elváltozást etanollal vagy izopropanollal átítatott vattapamaccsal óvatosan át kell törölni. A pörköket és a lemezes hámlásokat precízen el kell távolítani, és az összes elváltozás felszínét finoman meg kell érdesíteni. A vérzés elkerülése érdekében óvatosan kell eljárni. A nodularis BCC elváltozásokat gyakran ép epidermalis keratinréteg borítja, amit el kell távolítani. A szabaddá tett tumorszövetet óvatosan el kell távolítani, a tumorszéleken túli excízió megkísérlése nélkül.
- b) *A gél alkalmazása:* Az Ameluz-t az elváltozás területére vagy a teljes precancerosos területekre kell felvinni és körülbelül még 5 mm-nyire a környező területre 1 mm-es vastagságú filmréteg formájában (kb. 20 cm²-nyi terület tubusonként). A gél kesztyűvel védett ujjbeggyel vagy spatulával kell felvinni és körülbelül 10 percig száradni kell hagyni, mielőtt fényzáró kötést helyeznének a kezelt területre. A 3 órás inkubációs idő letelte után a kötést el kell távolítani, és a gél maradékát le kell törölni.
A gél az elváltozás körüli egészséges bőrterületre is fel lehet vinni. A szem vagy a nyálkahártyák Ameluz-zal történő közvetlen érintkezését kerülni kell (1 cm-es távolság tartása szükséges). Véletlen érintkezés esetén vízzel történő öblítés javasolt.
- c) *Megvilágítás:* Az elváltozások megtisztítása után a teljes kezelési területet vörös fénnel világítják meg, vagy mintegy 630 nm-es szűk spektrumú, körülbelül 37 J/cm² fény dózissal, vagy 570–670 nm-es, szélesebb és folyamatos spektrumú, 75–200 J/cm² fény dózissal fénnel történhet. Fontos a helyes fény dózis alkalmazásának biztosítása. A teljes fény dózist olyan tényezők határozzák meg, mint a besugárzás (vagy ezzel ekvivalens), a fényező mérete, a lámpa és a bőrfelszín közötti távolság és a megvilágítás időtartama. Ezek a tényezők a lámpa típusától függően változnak. Ha megfelelő detektor rendelkezésre áll, akkor az alkalmazott fény dózist monitorozni kell. A megvilágítás során a lámpát úgy kell rögzíteni, hogy a bőrfelszíntől számított távolság a használati útmutatóban leírtaknak megfelelő legyen. Lásd még 6.6 pont.
A magasabb elváltozásmentességi arány eléréséhez szűk spektrumú lámpa alkalmazása ajánlott. Megfontolható a kezelt területen fellépő átmeneti mellékhatások tüneti kezelése. Amennyiben a szűk spektrumú fény nem tolerálható, akkor szélesebb és folyamatos spektrumú fény is alkalmazható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Megjegyzés: Az Ameluz hatásosságát a törzs, a nyak és a végtagok AK-jának kezelésében csak szűk spektrumú PDT esetén bizonyították. Széles spektrumú PDT vagy természetes, illetve mesterséges napfénnel végzett PDT esetén nincs rendelkezésre álló adat ezen testtájakkal kapcsolatosan.

Az elváltozásokat három hónap elteltével újra meg kell vizsgálni, és ekkor minden reziduális elváltozást vagy területet újra kezelésben lehet részesíteni. A BCC-elváltozások kezelésre mutatott reakcióját javasolt a biopsziás minta szövettani vizsgálatával igazolni, amennyiben ezt szükségesnek tekintik. Ezt követően a BCC szoros, hosszú távú ellenőrzése javasolt, szükség esetén szövettani vizsgálattal.

Az arc és a fejbőr AK és precancerosisos területeinek kezelése természetes vagy mesterséges napfénnel:

a) Megfontolások a kezelés előtt:

A természetes PDT csak abban az esetben alkalmazható, ha megfelelőek a körülmények ahhoz, hogy két órán át kényelmesen a szabadban lehessen maradni (10°C feletti a hőmérséklet).

Amennyiben esős az idő, vagy valószínű, hogy esni fog, a természetes napfénykezelés nem alkalmazható.

Természetes napfénnel végzett PDT esetében fényvédőt kell felvinni a napfénynek kitett bőr védelme érdekében az elváltozások előkezelése előtt 15 perccel. Kizárólag a kémiai szűrőket tartalmazó és 30-as vagy magasabb fényvédő faktorszámú (SPF) fényvédők alkalmazhatók. Nem alkalmazhatók fizikai fényszűrőket, például titán-dioxidot, cink-oxidot stb. tartalmazó fényvédők, mivel ezek gátolhatják a fényelnyelést, és ezáltal befolyásolhatják a hatásosságot.

Mesterséges napfénnel végzett PDT esetében fényvédő nem szükséges, mivel a megvilágítás során a beteg nincs kitéve ultraibolya-sugárzásnak.

b) Az elváltozások előkészítése: Az Ameluz alkalmazása előtt a bőr zsírtalanítása céljából minden elváltozást etanollal vagy izopropanollal átítatott vattapamaccsal óvatosan át kell törölni. A pörköket és a lemezes hámlásokat alaposan el kell távolítani, és az összes elváltozás felszínét finoman meg kell érdesíteni. A vérzés elkerülése érdekében óvatosan kell eljárni.

c) A gél alkalmazása: Az Ameluz-t az elváltozás területére vagy a teljes precancerosisos területekre kell vékony rétegben felvinni és körülbelül még 5 mm-nyire a környező területekre, kesztyűvel védett ujjbeggyel vagy spatula segítségével. Okkluzív kötés nem szükséges az inkubáció ideje alatt. Opcionálisan alkalmazható mesterséges napfénnel végzett PDT esetében, de azt legkésőbb a megvilágítást megelőzően el kell távolítani. A gél az elváltozás körüli egészséges bőrterületre is fel lehet vinni. A szem vagy a nyálkahártyák Ameluz-zal történő közvetlen érintkezését kerülni kell (1 cm-es távolság tartása szükséges). Véletlen érintkezés esetén vízzel történő öblítés javasolt. A gél nem szabad letörölni a napfénnel végzett PDT teljes időtartama alatt.

d) Napfénnel történő inkubáció és megvilágítás AK kezeléséhez:

Természetes napfénnel végzett PDT:

Amennyiben a körülmények megfelelőek (lásd a. pont: Megfontolások a kezelés előtt), a betegnek a gél alkalmazását követő 30 percen belül ki kell mennie a szabadba, és 2 órán át folyamatosan teljes napfényben kell tartózkodnia. Forró időjárás esetén a beteg tartózkodhat árnyékos helyen. A szabadban töltött idő megszakítását hosszabb megvilágítási idővel kell kompenzálni. A fényexpozíció befejeződése után a maradék gél el kell távolítani.

Mesterséges napfénnel végzett PDT:

A megfelelő protoporfirin IX (PpIX) szintézis biztosítása érdekében a teljes kezelési időnek (lefedve az inkubációt és a megvilágítást) 2 órának kell lennie és nem lépheti túl a 2,5 órát. A megvilágítást ugyanakkor a gél felvitelét követő 0,5–1 órán belül el kell kezdeni a PpIX túlzott akkumulációjának elkerülése érdekében, amely fokozott fájdalomérzethez vezethet. A megvilágítási idő eltérő lehet a mesterséges napfénnel végzett PDT-hez használt CE-jelöléssel ellátott orvostechnikai eszközök különböző tulajdonságai miatt (pl. besugárzás és fény spektrum). Az eszközöknek vagy folyamatos vagy intermittáló spektrummal kell rendelkezniük, amely lefedi a PpIX egyik vagy több abszorpciós csúcsát/sávját a 400–750 nm-es tartományban. Minden vizsgált, igazolt PpIX-et aktiváló hatású, mesterséges napfényt biztosító eszköznek a vörös PpIX abszorpciós csúcsa kb. 631 nm-nél volt. A megfelelő fény dózis alkalmazásának biztosítása érdekében, a mesterséges napfényt biztosító eszköz használati utasításában javasolt fény dózist és megvilágítási körülményeket figyelembe kell venni. A lézió felületén alkalmazott legkisebb dózis azonban nem lehet kisebb ~14 J/cm²-nél. A betegnek és a kezelőnek be kell tartania a fényforrással kapcsolatos biztonsági utasításokat. A fényexpozíció befejeződése után a maradék gél el kell távolítani.

Az elváltozásokat három hónap elteltével újra meg kell vizsgálni, és ekkor minden reziduális elváltozást vagy területet újra kezelésben lehet részesíteni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a porfirinekkal, szójával vagy földimogyoróval vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Porfíria.
- Különböző patológiájú és gyakoriságú photodermatosisek, pl. metabolikus rendellenességek, úgymint aminoaciduria, idiopátiás vagy immunológiai rendellenességek, úgymint a polymorphicus fényreakció, genetikai rendellenességek, mint például a xeroderma pigmentosum, és olyan betegségek, amelyeket a napfénnel szembeni expozíció vált ki vagy súlyosbít, úgymint a lupus erythematosus vagy pemphigus erythematosus.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tranziens globális amnesia (TGA) kockázata

A fotodinamikus kezelés (PDT) nagyon ritka esetekben tranziens globális amnesia kiváltó tényezője lehet. Bár a pontos mechanizmus nem ismert, a PDT-vel járó stressz és fájdalom fokozhatja a tranziens amnesia kialakulásának kockázatát. Amennyiben amnesia figyelhető meg, a PDT-t azonnal le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Immunszuppresszív szerek alkalmazása

Mivel a PDT hatásához fontos a gyulladásos válasz, az Ameluz hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik immunszuppresszív terápiában részesültek. Az Ameluz immunszuppresszív szereket szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Ezért az Ameluz-kezelés alatt immunszuppresszív szerek alkalmazása nem javasolt.

Az Ameluz nem alkalmazható vérző elváltozásokon

A gél alkalmazása előtt minden vérzést el kell állítani. Az Ameluz alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat öröklött vagy szerzett véralvadási zavarban szenvedő betegeknél. A vérzés elkerülése érdekében különleges gondossággal kell eljárni ilyen betegeknél az elváltozás előkészítése során (lásd 4.2 pont).

Nyálkahártya- és szemirritáció kockázata

Az Ameluz nyálkahártya- és szemirritációt okozhat. A segédanyag, a nátrium-benzoát enyhén irritálhatja a bőrt, a szemet és a nyálkahártyákat.

Az Ameluz szembe vagy nyálkahártyákra történő jutásának elkerülése érdekében különleges gondossággal kell eljárni. Véletlen érintkezés esetén a területet vízzel kell öblíteni.

Az Ameluz nem alkalmazható más betegségtől érintett vagy tetovált bőrterületeken.

A kezelés sikere és annak megítélése romolhat, ha a kezelt bőrterületen valamilyen egyéb bőrbetegség (pl. bőrgyulladás, lokális fertőzés, psoriasis, ekcéma, illetve a javallaton kívüli malignus bőrdaganatok) vagy tetoválás van. Ilyen esetekre vonatkozóan nincsen tapasztalat.

Az elváltozások intenzív előkészítése fokozott fájdalomhoz vezethet

Az elváltozások néhány intenzív előkészítési protokollja (pl. kémiai hámlasztást követő ablatív lézer) fokozhatja a fájdalomérzet frekvenciáját és intenzitását a PDT során. Ezt a mesterséges napfénnel végzett PDT esetében tapasztalták, de fontolóra kell venni a vörös fényű PDT és a természetes napfénnel végzett PDT esetében is.

Az Ameluz átmenetileg fokozza a fototoxicitást

A kezelés előtt mindenféle UV-terápiát meg kell szakítani. Általános elővigyázatossággként a kezelést követő körülbelül 48 órán át kerülni kell a kezelt elváltozások és az azokat körülvevő bőr napfény-expozícióját. Az ismert fototoxikus vagy fotoallergiás potenciállal rendelkező gyógyszerek, mint például a lyukaslevelű orbáncfű, grizeofulvin, tiazid diuretikumok, szulfonilureák, fenotiazinok,

szulfonamidok, kinolonok és tetraciklinek egyidejű alkalmazása fokozhatja a fotodinámiás kezelésre adott fototoxikus reakciót.

Allergiás reakció kockázata

Az Ameluz szójabab-foszfatidil-kolint tartalmaz, ezért nem alkalmazható olyan betegeknél, akik ismerten allergiások a földimogyoróra vagy a szójára (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A lokális alkalmazást követően az Ameluz nem növeli szignifikánsan az 5-amino-levulinsav vagy protoporfirin IX természetes plazmaszintjét (lásd 5.2 pont).
Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az 5-amino-levulinsav terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Ameluz alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhes nőknél.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az 5-amino-levulinsav / az 5-amino-levulinsav metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Ameluz alkalmazását követően 12 órán át a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az 5-amino-levulinsav termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek rendelkezésre álló adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ameluz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Ameluz klinikai vizsgálataiban során az keratosis actinica és a basalsejtes carcinoma miatt kezelt vizsgálati alanyok többségénél megfigyeltek az alkalmazás helyén fellépő lokális bőrreakciót. Ez várható volt, mivel a fotodinámiás kezelés terápiás elve az 5-amino-levulinsav hatóanyagból szintetizálódó protoporfirin IX fototoxikus hatásain alapul.

A leggyakoribb jelek és tünetek az alkalmazás helyén fellépő irritáció, erythema, fájdalom és oedema. E hatások intenzitása függ a fotodinámiás kezelés során alkalmazott megvilágítás típusától. A hatások intenzitásának növekedése korrelál a vörös fényű, szűk spektrumú lámpák által okozott magasabb elváltozásmentességi aránnyal (lásd 5.1 pont). Ritka esetben a mellékhatások, pl. a fájdalom, a megvilágítás felfüggesztését vagy abbahagyását tették szükségessé.

A természetes és a mesterséges napfényt alkalmazó Ameluz-ra vonatkozó vizsgálatok hasonló típusú mellékhatásokat mutattak. Ugyanakkor néhány mellékhatás intenzitása, különösen a fájdalom intenzitása alacsonyabb volt, amikor az Ameluz-t napfénnel végzett PDT-val együtt alkalmazták. A legtöbb mellékhatás a megvilágítás ideje alatt, vagy röviddel azután jelentkezik. A tünetek általában enyhe vagy közepes intenzitásúak (4 pontos skálán, a vizsgálóorvosok felmérése alapján), és a legtöbb esetben 1–4 napig tartanak, ugyanakkor 1–2 hétig vagy még tovább megmaradhatnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatok keretében Ameluz-zal kiegészített fotodinámiás kezelésben részesült 624 betegnél észlelt mellékhatások előfordulási gyakorisága alább kerül felsorolásra. A mellékhatások egyike sem volt súlyos. A táblázatban szerepelnek továbbá azok a súlyos mellékhatások is, amelyeket a forgalomba hozatal után jelentettek. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben lettek feltüntetve.

1. táblázat: Az 5-amino-levulinsavval kiegészített fotodinámiás kezelésben részesült betegeknél jelentett, a készítménnyel összefüggő gyógyszer mellékhatások összefoglalása

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Az alkalmazás helyén: pustulák Nem az alkalmazás helyén: pustulás kiütés
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Tranziens globális amnesia (beleértve a zavartságot és dezorientációt is)*, dysaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Palpebralis oedema, homályos látás, látásromlás
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hőhullám
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hólyag, száraz bőr, petechiák, bőrfeszülés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hátfájás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Az alkalmazás helyén: erythema, fájdalom (beleértve az égő fájdalmat is), irritáció, pruritus, oedema, varasodás, exfoliatio, induratio, paraesthesia
	Gyakori	Az alkalmazás helyén: hólyagosodás, váladékozás, erosiók, reakció, diszkomfort, hyperalgesia, vérzés, melegségérzet
	Nem gyakori	Az alkalmazás helyén: elszíneződés, fekély, duzzanat, gyulladás, elfertőződött ekcéma, hiperszenzitivitás* ¹
		Nem az alkalmazás helyén: hidegrázás, kimelegedés, láz, fájdalom, fáradékonyság, fekély, duzzanat
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Sebváladékozás

* A forgalomba hozatalt követő időszakból származó adatok.

¹ Ez a mellékhatás a megvilágítás előtt is jelentkezik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Lokális alkalmazást követően nem valószínű a túladagolás, és a klinikai vizsgálatok során nem is jelentettek ilyet. Az Ameluz véletlen lenyelését követően nem valószínű, hogy szisztémás toxicitás lépne fel. Ugyanakkor 48 óráig ajánlott a kezelt terület megfigyelése és a napfény-expozíció kerülése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, fotodinámiás/irradiációs terápiában használt szenzitivizáló szerek, ATC kód: L01XD04

Hatásmechanizmus

Az 5-amino-levulinsav (ALA) lokális alkalmazását követően a hatóanyag protoporfirin IX-cé (PpIX) metabolizálódik. Ez egy olyan fotoaktív vegyület, amely a kezelt elváltozásokat alkotó sejtek belsejében felhalmozódik. A PpIX megfelelő hullámhosszú és energiájú fényel történő megvilágítás hatására aktiválódik. Oxigén jelenlétében reaktív oxigéngyökök képződnek. Ez utóbbi károsodást okoz a sejtek alkotóelemeiben, ami végül a célsejtek pusztulásához vezet.

Ha az Ameluz-t vörös fényű PDT protokollal alkalmazzák, a PpIX intracellulárisan felhalmozódik a célsejtekben a fényzáró kötszer alatt történő inkubáció során. Az ezt követő megvilágítás aktiválja a felhalmozódott porfirinek és így a fényhatásnak kitett célsejtekben fototoxicitáshoz vezet.

Ha az Ameluz-t természetes vagy a mesterséges napfénnel végzett PDT protokollokkal alkalmazzák, a PpIX folyamatosan termelődik és aktiválódik a célsejteken belül a fényexpozíció során, amely egy állandó mikrofototoxikus hatást eredményez. Okkluzív kötés nem szükséges, de opcionálisan alkalmazható az inkubáció során a mesterséges napfénnel végzett PDT esetében.

A mesterséges napfényt biztosító eszközzel végzett PDT a természetes napfénnel végzett PDT-hez hasonló eredményeket mutatott. A mesterséges napfényt biztosító PDT-eszközök eltérőek lehetnek a specifikus fény spektrum, besugárzás és a megvilágítási idő tekintetében. A szemléltetett mesterséges napfényt biztosító eszközök (pl. MultiLite®, Medisun® PDT 9000, és indoorLux®) vizsgálata megfelelő PpIX aktivációt mutatott minden vizsgált eszköz esetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Keratozis actinica (AK) és precancerosisos területek kezelése:

Az keratozis actinica (AK) kezelésére alkalmazott Ameluz hatásosságát és biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont 746 beteg segítségével értékelték. A III. klinikai fázisban összesen 486 beteg részesült Ameluz-kezelésben. Minden betegnek legalább 4 db, enyhe/közepes keratozis actinica elváltozása volt. Az alkalmazás helyének előkészítése és az inkubációs időtartam a 4.2 pontban leírtakat követte. Ha az elváltozások vagy a precancerosisos területek az első kezelés utáni 12. héten nem tűntek el teljesen, akkor azokat az elsővel megegyező adagú második kezelésben részesítették.

A) Az arc és a hajás fejbőr AK-jának vörös fényű lámpával végzett fotodinámiás kezelése

A randomizált, a megfigyelő számára vak elrendezésű, 571, AK-ban szenvedő beteggel végzett ALA-AK-CT002 elnevezésű klinikai vizsgálatban, amelynek követési időszaka 6 és 12 hónap volt, azt vizsgálták, hogy az Ameluz-zal végzett fotodinámiás kezelés nem rosszabb-e, mint a kereskedelmi forgalomban kapható, 16%-os metil-amino-levulinsavat (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentánsav]) tartalmazó krém, illetve jobb-e, mint a placebo. A vörös fényforrás vagy szűk spektrumú (Aktilite CL 128 vagy Omnilux PDT), vagy szélesebb és folyamatos spektrumú (Waldmann PDT 1200 L vagy Hydrosun Photodyn 505 vagy 750) lámpa volt. Az elsődleges végpont a vizsgálati alanyok az utolsó

fotodinámiás kezelés utáni 12. héten vizsgált elváltozások teljes eltűnése volt. Az Ameluz (78,2%) lényegesen hatásosabb volt, mint a MAL (64,2%, [97,5%-os konfidenciaintervallum: 5,9; ∞]) és a placebo (17,1%, [95%-os konfidencia intervallum: 51,2; 71,0]). A teljes elváltozásmentességi arány magasabb volt az Ameluz-zal (90,4%) a MAL-hoz (83,2%) és a placebohoz (37,1%) képest. Az elváltozásmentességi arány és a tolerálhatóság a megvilágításhoz használt fényforrástól függött. Az alábbi táblázat ismerteti a hatásosságot és a különböző fényforrásokkal végzett fotodinámiás kezelés során, az alkalmazás helyén fellépő átmeneti fájdalom és erythema által képviselt mellékhatásokat.

2a táblázat: A különböző fényforrásokkal, AK kezelésére végzett fotodinámiás kezelés hatásossága, valamint a kezelés során az alkalmazás helyén fellépő mellékhatások (átmeneti fájdalom és erythema) az ALA-AK-CT002 klinikai vizsgálatban

Fényforrás	Gyógyszer	Teljes elváltozásmentesség a betegnél (%)	Az alkalmazás helyén fellépő erythema (%)			Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom (%)		
			enyhe	közepes	súlyos	enyhe	közepes	súlyos
Szűk spektrumú	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Széles spektrumú	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

A klinikai hatásosságot az utolsó fotodinámiás kezeléstől számított 6. és 12. hónapban, a kontroll vizitek során újból értékelték. A megvilágításra alkalmazott lámpa spektrumától függően – amely viszonylatban a szűk spektrumú lámpák előnyösebbek voltak – a 12. hónapban észlelt kiújulási arány kissé kedvezőbb volt az Ameluz-nál (41,6%, [95%-os konfidencia intervallum: 34,4; 49,1]) a MAL-hoz képest (44,8%, [95%-os konfidencia intervallum: 36,8; 53,0]). A fotodinámiás kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni, hogy annak az esélye, hogy a vizsgálati alany teljesen elváltozásmentes lesz 12 hónappal az utolsó kezelés után, 53,1% vagy 47,2% volt az Ameluz-zal, és 40,8% vagy 36,3% volt a MAL-lal végzett kezelés esetén, attól függően, hogy szűk spektrumú lámpát vagy az összes lámpatípust alkalmazták. Annak valószínűsége, hogy az Ameluz-zal kezelt csoport betegeinek csak egy kezelésre lesz szüksége ahhoz, hogy teljesen elváltozásmentesek maradjanak a fotodinámiás kezelés után 12 hónappal, átlagosan, az összes lámpatípus alkalmazása esetén 32,3% volt, míg ugyanez a mérőszám 22,4%-nak adódott a MAL-csoportban.

A kozmetikai eredményt az utolsó fotodinámiás kezelés utáni 12. héten vizsgálták (ha az összesített kiindulási pontérték 0 volt, azt kizárták) és az alábbiak szerint ítélték meg: nagyon jó vagy jó eredményt rögzítettek az Ameluz-csoport vizsgálati alanyainak 43,1%-ánál, a MAL-csoport betegeinek 45,2%-ánál, valamint a placebo-csoport 36,4%-ánál, míg nem kielégítő vagy gyenge eredmény született az Ameluz-csoport 7,9%-ánál, a MAL-csoport 8,1%-ánál és a placebo-csoport 18,2%-ánál.

A randomizált, kettős-vak, 122, AK-ban szenvedő beteggel végzett ALA-AK-CT003 elnevezésű klinikai vizsgálatban az Ameluz-t placebóval végzett kezeléssel is összehasonlították. A vörös fényforrás vagy körülbelül 630 nm-es, 37 J/cm² fény dózissal, szűk spektrumú fényt (Aktilite CL 128), vagy 570–670 nm-es, 170 J/cm² dózissal, szélesebb és folyamatos spektrumú fényt (Photodyn 750) biztosított. Az elsődleges végpont a vizsgálati alanyoknál az utolsó fotodinámiás kezelés utáni 12. héten vizsgált teljes elváltozásmentesség volt. Az Ameluz-zal végzett fotodinámiás kezelés (66,3%) szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo esetén (12,5%, $p < 0,0001$). A teljes elváltozásmentességi arány a placebohoz képest (20,9%) magasabb volt az Ameluz esetében (81,1%). Az elváltozásmentességi arány és a tolerálhatóság az alkalmazott fényforrás típusától függött, amely viszonylatban a szűk spektrumú lámpák voltak előnyösebbek. A klinikai hatásosság megmaradt az utolsó fotodinámiás kezeléstől számított 6. és 12. hónapban történt kontroll vizitekben is. A fotodinámiás kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni, hogy annak az esélye, hogy a vizsgálati alany teljesen elváltozásmentes lesz 12 hónappal az utolsó kezelés után, az Ameluz-zal végzett kezelés során a szűk spektrumú lámpa alkalmazásakor 67,5%, míg az összes lámpatípus esetében 46,8% volt. Annak valószínűsége, hogy csak egy Ameluz-zal végzett kezelés lesz szükséges, és a beteg 12

hónappal később teljesen elváltozásmentes lesz, átlagosan 34,5% volt az összes lámpatípus alkalmazása esetén.

2b táblázat: A különböző fényforrásokkal, AK kezelésére végzett fotodinámiás kezelés hatásossága, valamint a kezelés során az alkalmazás helyén fellépő mellékhatások (átmeneti fájdalom és erythema) az ALA-AK-CT003 klinikai vizsgálatban

Fényforrás	Gyógyszer	Teljes elváltozásmentesség a betegnél (%)	Az alkalmazás helyén fellépő erythema (%)			Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom (%)		
			enyhe	közepes	súlyos	enyhe	közepes	súlyos
Szűk spektrumú	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Széles spektrumú	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Az AK-ban végzett ALA-AK-CT002 és -CT003 elnevezésű vizsgálat esetében is az elváltozásmentességi arány magasabbnak adódott a szűk fényspektrumú eszközökkel végzett megvilágítás esetén, de az ilyen lámpákkal kezelt betegek esetében az alkalmazás helyén fellépő rendellenességek (pl. átmeneti fájdalom, erythema) előfordulási gyakorisága és intenzitása is emelkedett volt (lásd a fenti táblázatokat és a 4.8 pontot).

A kozmetikai eredményt az Ameluz-csoport betegeinek 47,6%-ánál nagyon jónak vagy jónak értékelték, míg a placebo-csoportban ugyanez a mérőszám 25,0%-nak adódott. A kozmetikai eredményt nem kielégítőnek vagy gyengének ítélték az Ameluz-csoport betegeinek 3,8%-ánál, míg a placebo-csoport tagjainál ez az érték 22,5% volt.

A precancerosus területre (*field cancerization*) az a jellemző, hogy a bőrterület több, olyan keratosis actinicus elváltozást tartalmaz, amely körül és amely alatt valószínűleg actinicus károsodást mutató terület található (a jelenség *field cancerization* vagy *field change* néven ismert [olyan precancerosus szövet, amelyen valószínűleg új tumor alakul ki]). Ezen terület kiterjedése megtekintéssel vagy fizikális vizsgálattal nem minden esetben állapítható meg. Egy harmadik randomizált, kettős vak, 87 beteggel végzett, ALA-AK-CT007 elnevezésű klinikai vizsgálatban az Ameluz-t placebóval hasonlították össze legfeljebb 20 cm² kiterjedésű területen 4-8 AK-s elváltozást tartalmazó teljes kezelési területeken (precancerosus terület). A vörös fényforrás körülbelül 635 nm-es, 37 J/cm² fény dózissal, szűk spektrumú fényt bocsátott ki (BF-RhodoLED). Az Ameluz-zal végzett fotodinámiás kezelés az utolsó fotodinámiás kezelés után 12 héttel végzett ellenőrzés alapján hatásosabb volt, mint a placebóval végzett kezelés mind a betegek teljes elváltozásmentessége (sorrendben 90,9%, illetve 21,9% az Ameluz és a placebo esetén; $p < 0,0001$), mind az elváltozások teljes megszűnése (94,3%, illetve 32,9% az Ameluz-ra, illetve a placebóra; $p < 0,0001$) tekintetében. Azoknak a betegeknek a 96,9%-ánál, akiknek az arcán vagy a homlokán volt AK-s elváltozás, teljes elváltozásmentesség következett be; a hajás fejbőr AK-s érintettségével rendelkező betegek 81,8%-ánál az érintettség teljesen megszűnt. Ameluz hatására az enyhe, illetve a közepes súlyosságú elváltozások 99,1%-a, illetve 91,7%-a megszűnt; placebo mellett ugyanez az arány 49,2%, illetve 24,1% volt. Mindössze egy fotodinámiás kezelés Ameluz, illetve placebo alkalmazása esetén teljes elváltozásmentességet eredményezett a betegek 61,8%-ánál, illetve 9,4%-ánál, valamint az elváltozások teljes megszűnéséhez vezetett 84,2%, illetve 22,0% arányban.

A klinikai hatásosság megmaradt utolsó fotodinámiás kezeléstől számított 6 és 12 hónapos követési időszakban is. Az Ameluz-kezelés után az elváltozások 6,2%-a újult ki 6 hónap után és további 2,9%-a 12 hónap után (placebo: 1,9% kiújulás 6 hónap után és további 0% kiújulás 12 hónap után). A betegek vonatkoztatott kiújulási ráta Ameluz és placebo esetén 24,5%, illetve 14,3% volt 6 hónap után, és további 12,2% és 0% 12 hónap után.

Az ebben a vizsgálatban alkalmazott területkezelés lehetővé tette súlyosság szerint a bőrminőség kiindulási állapothoz viszonyított változásának értékelését az utolsó fotodinámiás kezelés után 6 és 12 hónappal. A fotodinámiás kezelést megelőzően és a fotodinámiás kezelés után 12 hónappal bőrkárosodást mutató betegek százalékos arányát az alábbi táblázat tartalmazza. A kezelt területen az összes bőrminőség-paraméter egészen a 12 hónapos kontroll időpontig folyamatos javulást mutatott.

3a. táblázat: Bőrminőség-paraméterek a kezelt területen 12 hónap követés során (ALA-AK-CT007)

Bőrkárosodás típusa	Súlyosság	AMELUZ		Placebo	
		Fotodinámiás kezelés előtt (%)	Fotodinámiás kezelés után 12 hónappal (%)	Fotodinámiás kezelés előtt (%)	Fotodinámiás kezelés után 12 hónappal (%)
Érdesség/szárazság/lemezeshámlás	Nincs	15	72	11	58
	Enyhe	50	26	56	35
	Közepes/súlyos	35	2	33	8
Hyper-pigmentatio	Nincs	41	76	30	62
	Enyhe	52	24	59	35
	Közepes/súlyos	7	0	11	4
Hypo-pigmentatio	Nincs	54	89	52	69
	Enyhe	43	11	44	27
	Közepes/súlyos	4	0	4	4
Foltos vagy szabálytalan pigmentatio	Nincs	52	82	48	73
	Enyhe	44	17	41	15
	Közepes/súlyos	4	2	11	12
Hegyesedés	Nincs	74	93	74	89
	Enyhe	22	7	22	12
	Közepes/súlyos	4	0	4	0
Atrophia	Nincs	69	96	70	92
	Enyhe	30	4	30	8
	Közepes/súlyos	2	0	0	0

B) A törzs, a nyak és a végtagok AK-jának vörös fényű lámpával végzett fotodinámiás kezelése

Az ALA-AK-CT010 elnevezésű randomizált, kettős vak, intraindividuális III. fázisú klinikai vizsgálatban az Ameluz más testtájak (végtagok, törzs és nyak) AK-jának kezelése során mutatott hatásosságát placebóval végzett kezeléssel hasonlították össze 50 olyan beteg esetén, akiknek a végtagjaik és/vagy a törzsük/nyakuk mindkét oldalán 4-10 AK-s elváltozás volt. A vörös fényforrás szűk, 635 nm körüli spektrumot biztosított 37 J/cm²-es (BF-RhodoLED) fény dózis mellett. Az elsődleges végpont az utolsó fotodinámiás kezelés után 12 héttel a betegeknél észlelt teljes elváltozásmentesség volt. Az Ameluz az utolsó fotodinámiás kezelés után 12 héttel végzett ellenőrzés alapján hatásosabb volt, mint a placebo mind az elváltozások teljes megszűnésének (sorrendben 86,0%, illetve 32,9%), mind a betegek teljes elváltozásmentességének átlaga (67,3%, illetve 12,2%) tekintetében, míg az egyidejűleg a vizsgálóorvos és a biopszia szövettani vizsgálata által is teljesen megszűntként értékelt elváltozások aránya mindkét csoportban alacsonyabb volt: 70,2% az Ameluz és 19,1% a placebo esetén.

C) Az arc és a hajás fejbőr AK-jának természetes napfénnel végzett fotodinámiás kezelése

Az Ameluz természetes napfénnel végzett PDT-val kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát egy randomizált, a megfigyelő számára vak elrendezésű, intraindividuális III. fázisú klinikai vizsgálatban (ALA-AK-CT009) értékelték 52 beteg bevonásával, akiknek az arcuk és/vagy fejbőrük mindkét oldalán 3-9 AK-s elváltozás volt. Azt vizsgálták, hogy az Ameluz nem rosszabb hatású-e, mint a természetes napfénnel végzett PDT-hoz kereskedelmi forgalomban kapható, 16%-os metil-amino-levulinsavat (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentánsav]) tartalmazó krém. Az arc/fejbőr egy-egy oldalát a két készítmény közül az egyikkel kezelték. A természetes napfénnel végzett PDT-t úgy végezték, hogy a beteg 2 órán át folyamatosan a szabadban, teljes napfényben tartózkodott. Napos idő esetén a beteg árnyékba mehetett, amennyiben közvetlen napfényt kellemetlennek érezte. Ha előfordult eső vagy a betegnek beltérbe kellett mennie, akkor a kültéri expozíció ideje ennek megfelelően meghosszabbodott. Előfordulhat, hogy az Ameluz-zal természetes napfény

alkalmazásával végzett kezeléshez Európa egyes részein a téli hónapokban nem elegendő a napfény. Az Ameluz-zal természetes napfény alkalmazásával végzett fotodinámiás kezelés Dél-Európában egész évben, Közép-Európában februártól októberig, Észak-Európában pedig márciustól októberig kivitelezhető.

A teljes elváltozásmentességi arány egyetlen természetes napfény-expozícióval végzett PDT alkalmazása mellett az Ameluz esetében 79,8%, ezzel szemben a komparátor MAL esetében 76,5% volt. A vizsgálat az Ameluz non-inferioritását igazolta a MAL krémhez képest [a konfidencia-intervallum 97,5%-os alsó határa 0,0]. A nemkívánatos események és a tolerálhatóság mindkét kezelés mellett hasonlóak voltak.

A klinikai hatásosságot az utolsó természetes napfénnel végzett PDT után 6 és 12 hónap elteltével végzett kontroll vizitek alkalmával ismételtén értékelték. Az elváltozások kiújulási arányának átlaga 12 hónap elteltével számszerűsíthetően jobb volt az Ameluz (19,5%) esetében a MAL-hoz képest (31,2%).

3b. táblázat: Teljes elváltozásmentesség (A teljesen elmúlt elváltozások százaléka) az ALA-AK-CT009 klinikai vizsgálatban

	N	BF-200 ALA Átlag $\pm$ SD (%)	N	MAL Átlag $\pm$ SD (%)	97,5%-os konfidencia- intervallum alsó határa	P-érték
PPS – non-inferioritás	49	79,8 $\pm$ 23,6	49	76,5 $\pm$ 26,5	0,0	<0,0001
FAS – superioritás	51	78,7 $\pm$ 25,8	51	75,0 $\pm$ 28,1	0,0	0,1643

Basalsejtes carcinoma (BCC) kezelése:

Az Ameluz 2 mm-nél kisebb vastagságú basalsejtes carcinoma (BCC) kezelése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát 281, olyan betegnél értékelték, akiket egy III. fázisú klinikai vizsgálatba (ALA-BCC-CT008) vontak be. Ebben a vizsgálatban összesen 138 beteget kezeltek Ameluz-zal. Minden betegnek 1-3 BCC elváltozása volt az arcon/homlokon, kopasz fejbőrön, végtagokon és/vagy a nyakon/törzsön. Ebben a vizsgálatban azt vizsgálták, hogy az Ameluz-zal végzett fotodinámiás kezelés nem rosszabb-e, mint a 16%-os metil-amino-levulinsav (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoát]). A vörös fényforrás szűk, 635 nm körüli spektrumot biztosított 37 J/cm²-es (BF-RhodoLED) fény dózis mellett. Az elsődleges végpont az utolsó fotodinámiás kezelés után 12 héttel a betegeknek észlelt teljes elváltozásmentesség volt.

A betegeknek a teljes elváltozásmentességi arány az Ameluz esetében 93,4%, ezzel szemben a komparátor MAL esetében 91,8% volt. A vizsgálat az Ameluz non-inferioritását igazolta a MAL krémhez képest [97,5% - konfidencia intervallum -6,5]. Az Ameluz mellett a BCC elváltozások 94,6%-a múlt el, míg a MAL mellett 92,9%-a. Nodularis BCC esetében az Ameluz mellett az elváltozások 89,3%-a, míg a MAL mellett 78,6%-a múlt el. A nemkívánatos események és a tolerálhatóság mindkét kezelés mellett hasonlóak voltak.

A klinikai hatásosságot az utolsó fotodinámiás kezelés után 6 és 12 hónap elteltével végzett kontroll vizitek alkalmával ismételtén értékelték. Az elváltozások kiújulási aránya 6, illetve 12 hónap elteltével az Ameluz esetében sorrendben 2,9%, illetve 6,7%, míg a MAL esetében sorrendben 4,3%, illetve 8,2% volt.

4. táblázat: A PDT hatásossága BCC kezelésében az összes betegnél és kiválasztott alcsoportoknál az ALA-BCC-CT008 klinikai vizsgálatban

	Ameluz Betegek száma n (%)	Ameluz Teljes elváltozás- mentesség a betegnél n (%)	Ameluz Teljes elváltozás- mentesség n (%)	MAL Betegek száma n (%)	MAL Teljes elváltozás- mentesség a betegnél n (%)	MAL Teljes elváltozás- mentesség n (%)
Összesen	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)

Alcsoportok:						
Több mint 1 BCC-ás elváltozás	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n,a,	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n,a,
Superficialis (csak)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodularis (csak)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Egyebek (beleértve a kevert s/nBCC-t)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Vastagság >1 mm	n,a,	n,a,	8/11 (72,7)	n,a,	n,a,	8/12 (66,7)
BCC a fejen (csak)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC a törzsön (csak)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

A betegek megoszlása az alcsoportokban hasonló volt mindkét készítmény esetében, és az átlagpopulációban tapasztalható megoszlást tükrözi, ahol a BCC-k több mint 70%-a a feji/törzsi régióban található. Az ebben a régióban található BCC-k főként a superficialis altípusba tartoznak. Következésképpen – bár az alcsoportok mérete túl kicsi volt ahhoz, hogy jelentős következtetéseket lehessen levonni az egyes csoportokra vonatkozóan – a két készítmény alkalmazásának megoszlása a releváns alcsoportokban nagyon hasonló. Úgy tűnik tehát, nem helytálló, hogy ez hátrányosan befolyásolhatja az elsődleges vizsgálati végpontokra vonatkozó non-inferioritás kimondását, vagy a valamennyi alcsoportban megfigyelt általános trendeket.

Egy, az ALA szenzitizációs potenciáljának megítélésére tervezett, 216 egészséges egyén bevonásával végzett klinikai vizsgálatban 13 egyénnél (6%) alakult ki allergiás kontakt dermatitis 21 napos folyamatos expozíció után, melynek során az ALA-t magasabb dózisban alkalmazták, mint a keratosis actinica kezelése során normál esetben. Szokásos kezelési körülmények között allergiás kontakt dermatitist nem figyeltek meg.

A keratosis actinica elváltozás súlyosságának osztályozását az Olsen és mtsai. által 1991-ben (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743) közölt skálának megfelelően végezték:

Osztály	A súlyossági osztály klinikai leírása
0	nincs nincs jelen, azaz nem látható és nem tapintható AK-s elváltozás
1	enyhe lapos, rózsaszín macula, a hyperkeratosis jelei és erythema nélkül, enyhén tapintható, az AK-s elváltozás inkább tapintható, mint látható
2	közepes hyperkeratosisos felszínű, rózsaszín-vörös papulák és erythemás plakkok, közepesen vastag AK, amely könnyen látható és tapintható
3	súlyos nagyon vastag és/vagy egyértelmű AK

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ameluz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől keratosis actinica-ban. Bazálsejtes carcinoma tekintetében a teljes gyógyszercsoport mentességet kapott (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az emberi bőrbe történő *in vitro* dermális felszívódást izotóppal jelölt 5-amino-levulinsavat (ALA) tartalmazó Ameluz-zal vizsgálták. Huszonnégy óra elteltével az emberi bőrön keresztül történő átlagos kumulatív felszívódás (beleértve a dermiszben történt felhalmozódást is) az alkalmazott dózis 0,2%-a

volt. Nem végeztek idevonatkozó vizsgálatokat keratosis actinicas elváltozásokat tartalmazó és/vagy érdesített felszínű emberi bőrrel.

Eloszlás

Egy fázis II klinikai vizsgálatban az 5-amino-levulinsav és a protoporfirin IX szérumszintjét, valamint az ALA vizeletszintjét mérték a fotodinamiás kezelés céljából használt Ameluz alkalmazása előtt, majd azután 3, illetve 24 órával. Az alkalmazás után mért szintek nem voltak magasabbak, mint a természetes körülmények között előforduló, adagolás előtti szintek, ezzel igazolva, hogy a lokális alkalmazást követően nincs releváns szisztémás felszívódás.

Maximális alkalmazású farmakokinetikai vizsgálatot végeztek 12 olyan keratosis actinicas beteg bevonásával, akik legalább 10 enyhe vagy középsúlyos AK-s elváltozásaik voltak az arcon vagy a homlokon. A kiindulási és az Ameluz-tól függő ALA- és PpIX-plazmakoncentrációk meghatározása céljából teljes tubusnyi Ameluz, illetve placebo alkalmazásával fotodinamiás kezeléseket végeztek meghatározott séma szerint, 7 napos kimosási időszakok beiktatásával. A betegek többségénél az ALA alap-plazmakoncentrációjának legfeljebb 2,5-szeres emelkedését figyelték meg az Ameluz alkalmazását követő 3 órában, amely azonban nem haladja meg a korábban jelentett és közzétett endogén ALA-koncentrációk által kijelölt normál tartományt. A metabolit, a PpIX plazmakoncentrációja minden betegben általánosan alacsony volt, és az Ameluz alkalmazását követően egyik betegben sem figyelték meg a PpIX plazmakoncentrációjának nyilvánvaló emelkedését.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dermalis toxicitási vizsgálatokból és a szakirodalomban közölt ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatot nem végeztek az ALA-val.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

xantángumi
szójabab-foszfátidil-kolin
poliszorbát 80
trigliceridek, közepes lánchosszúságúak
izopropil-alkohol
dinátrium-foszfát-dihidrát
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
nátrium-benzoát (E211)
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan tubus: 24 hónap
Első felbontás után: 4 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
A tubust tartsa jól lezárva első felbontás után.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy külső doboz egy epoxifenol belső lakkréteggel rendelkező alumíniumtubust tartalmaz, latex zárral és nagy sűrűségű polietilénből készült csavaros kupakkal. Tubusonként 2 g gél.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Minden lámpát a használati útmutatójának megfelelően kell alkalmazni. Csak olyan, CE-jelöléssel ellátott lámpákat szabad alkalmazni, amelyek a hővel, kék fénnel (kizárólag a vörös fényű PDT esetében) és ultraibolya-sugárzással (UV-sugárzással) szembeni expozíció minimalizálása érdekében megfelelő szűrőkkel és/vagy tükrökkel rendelkeznek. Egy adott fényforrás alkalmazása előtt ellenőrizni kell az eszköz műszaki jellemzőit, és azoknak meg kell felelniük az alkalmazni kívánt fény spektrumra vonatkozó követelményeknek. A betegnek és a fotodinámiás kezelést végző egészségügyi személyzetnek is be kell tartania az alkalmazott fényforráshoz mellékelt összes biztonsági utasítást. A megvilágítás ideje alatt a betegnek és az egészségügyi személyzetnek megfelelő védőszemüveget kell viselnie a vörös fényű PDT és ahol ajánlott, ott a mesterséges napfénnel végzett PDT esetében is. Az elváltozásokat körülvevő egészséges, kezeletlen bőrfelületet nem szükséges védeni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/740/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. december 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervnek, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha a Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ameluz 78 mg/g gél
5-amino-levulinsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy gramm 78 mg 5-amino-levulinsavat tartalmaz (hidroklorid formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Xantángumi, szójabab-foszfatidil-kolin, poliszorbát 80, közepes láncosságú trigliceridek, izopropil-alkohol, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-benzoát (E211), tisztított víz. További információért lásd a betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 g

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Külsőlegesen alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az első felbontás után 4 hónappal el kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az első felbontást követően a tubust tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/740/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám} [termékkód]
SN {szám} [sorozatszám]
NN {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tubus

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ameluz 78 mg/g gél
5-amino-levulinsav
Külsőleges alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 g

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ameluz 78 mg/g gél

5-amino-levulinsav (acidum aminolevulinicum)

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Ameluz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ameluz alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ameluz-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ameluz-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ameluz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ameluz az 5-amino-levulinsav hatóanyagot tartalmazza. A következők **kezelésére** szolgál:

- felnőtteknél az enyhén tapinthatótól a közepesen vastagig terjedő **aktinikus keratózis** (napfény okozta bőrkárosodás) vagy aktinikus keratózis által érintett teljes területek. Az aktinikus keratózis a bőr legfelső rétegének olyan elváltozása, amely bőrrákhoz vezethet.
- a kezeléssel összefüggő lehetséges megbetegedés és/vagy kedvezőtlen esztétikai eredmény miatt műtéti kezelésre nem alkalmas felületes és/vagy csomós (noduláris) **bazálsejtes karcinóma** felnőtteknél. A bazálsejtes karcinóma a bőr rákos megbetegedése, amely vöröses, hámló foltokat, illetve egy vagy több kis méretű csomót idézhet elő, melyek hajlamosak a vérzésre, és nem gyógyulnak.

Az Ameluz hatóanyaga a bőrön történő alkalmazás után olyan fotoaktív vegyületté változik, amely az érintett sejtekben halmozódik fel. Megfelelő vörös fénnel történő megvilágítás során reakcióképes, oxigént tartalmazó molekulák képződnek, amelyek a célsejtek ellen fejtik ki hatásukat. Ez a terápia fotodinámiás kezelés (PDT) néven ismert.

2. Tudnivalók az Ameluz alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ameluz-t:

- ha **allergiás** az alábbiakra:
 - 5-amino-levulinsav vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
 - porfirineként ismert fotoaktív vegyületek
 - szója vagy mogoró
- ha Önnél csökkent a vörösvértest festékanyagának képződése, amely állapotot **porfíriának** nevezik
- ha olyan **egyéb bőrbetegsége van**, amelyet a fény hatása **okoz** vagy tesz súlyosabbá

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ameluz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A fotodinámiás kezelés nagyon ritka esetekben növelheti az átmeneti emlékezetkiesés kialakulásának kockázatát.
- Amennyiben Ön az immunrendszer működését gátló (immunszuppresszív) gyógyszereket alkalmaz, az Ameluz alkalmazása nem javasolt.
- Kerülje az Ameluz alkalmazását
 - vérző elváltozásokon.
 - szemben vagy nyálkahártyán.
 - más betegség által érintett vagy tetovált bőrfelületen ne alkalmazza az Ameluz-t, mert ez akadályozhatja a sikeres kezelést és annak megítélését.
- Az elváltozás intenzív előkészítése (pl. kémiai hámlasztást követő ablatív lézer) fokozott fájdalomhoz vezethet a PDT során.
- A kezelés előtt mindenféle UV-sugárzással történő terápiát abba kell hagyni.
- A kezelést követően körülbelül 48 óráig ne tegye ki napfénynek a kezelt elváltozásokat és az azokat körülvevő bőrterületet.

Gyermekek és serdülők

Az aktinikus keratózis és a bazálsejtes karcinóma – néhány rendkívül ritka esetet leszámítva – nem fordul elő gyermekeknél vagy serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Ameluz

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket alkalmaz, amelyek a fény hatását követően fokozzák az allergiás vagy más ártalmas reakciókat. E készítmények közé tartozik például

- **orbáncfű**, illetve készítményei: a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek
- **grizeofulvin**: gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer
- a vesén keresztül történő **víz kiválasztás fokozására szolgáló gyógyszerek**, amelyeknél a hatóanyagok neve többnyire „tiazid”-ra vagy „tizid”-re végződik, például a hidroklorotiazid
- **a cukorbetegség kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek**, úgymint a glibenklamid és a glimepirid
- **elmezavarok, hányinger vagy hányás kezelésére szolgáló gyógyszerek**, amelyeknél a hatóanyagok neve többnyire „azin”-re végződik, például a fenotiazin
- **bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek**, amelyeknél a hatóanyagok neve „szulfá”-val kezdődik, vagy „oxacin”-re, illetve „ciklin”-re végződik, például a tetraciklin.

Terhesség és szoptatás

Az Ameluz alkalmazása terhesség alatt nem javasolt, mivel nem áll rendelkezésre elegendő ismeret. Az Ameluz alkalmazását követően 12 órán át fel kell függeszteni a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ameluz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Ameluz tartalmaz

- A gél 2,4 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz grammonként. A nátrium-benzoát helyi irritációt okozhat.
- szójabab-foszfatidil-kolint: ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára, akkor ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- poliszorbát 80. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ameluz-t?

Az Ameluz-t kizárólag a bőrön alkalmazzák (külsőleges alkalmazás). A kezelés magába foglalja az Ameluz alkalmazását és a fényexpozíciót. Egy kezelési alkalom során egyetlen vagy több elváltozás vagy teljes kezelési terület is kezelhető. Aktinikus keratózisos elváltozások esetén a kezelés során alkalmazott fényforrás (természetes vagy mesterséges) napfény vagy egy speciális vörös fényű lámpa lehet. Az Önnek megfelelő kezelés típusáról az elváltozások alapján kezelőorvosa dönt.

A törzs, a nyak és a végtagok aktinikus keratózisos elváltozásai esetén a PDT-kezelés során alkalmazott fényforrásnak minden esetben vörös fényű lámpának kell lennie, valamint bazálsejtes karcinóma esetén is mindig vörös fényű lámpának kell lennie.

Aktinikus keratózisos és bazálsejtes karcinómás elváltozások vagy területek kezelése vörös fényű lámpával

Az Ameluz vörös fényű lámpával történő alkalmazása specifikus eszközöket és a fotodinámias terápiában való jártasságot igényel, ezért orvosi rendelőben végzik el ezt a kezelést.

Az elváltozások előkészítése

A bőr zsírtalanítása érdekében az alkalmazási területet alkohollal átitatott vattapamaccsal le kell törölni. A lemezes hámlásokat és pörköket gondosan el kell távolítani, és az összes elváltozás felszínét óvatosan meg kell érdesíteni. A vérzés elkerülése céljából óvatosan kell eljárni.

A gél alkalmazása

Az Ameluz-t kesztyűvel védett ujjbeggyel vagy spatula segítségével úgy viszik fel, hogy körülbelül 1 mm vastagságú filmréteget képezzen az elváltozások vagy területek teljes felszíne és az azokat körülvevő bőrfelszín további 5 mm-es területe felett. Legalább 1 cm-nyi távolságot kell tartani a szemektől és a nyálkahártyáktól. Ilyen érintkezés esetén vízzel öblítse le. A gél körülbelül 10 percig hagyni kell száradni, mielőtt fényzáró kötést helyeznének a kezelt területre. A kötést 3 óra elteltével távolítják el. A maradék gél letörlik.

Megvilágítás vörös fényű lámpával

A megtisztítás után vörös fényforrás alkalmazásával a teljes kezelt területet besugározzák. A hatásosság és a mellékhatások – mint például az átmeneti fájdalom – az alkalmazott fényforrástól függenek. A kezelés során a betegnek és az egészségügyi személyzetnek is be kell tartania az alkalmazott fényforráshoz mellékelt összes biztonsági utasítást. A megvilágítás ideje alatt mindenkinek megfelelő védőszemüveget kell viselnie. Az egészséges, nem kezelt bőrt nem szükséges védeni.

Aktinikus keratózisos elváltozások és területek kezelése az arcon és a fejbőrön természetes napfénnel

Megfontolások a kezelés előtt

A természetes napfénnel végzett kezelés csak abban az esetben alkalmazható, ha megfelelő az időjárás ahhoz, hogy két órán át kényelmesen a szabadban lehessen maradni (10°C feletti a hőmérséklet). Amennyiben esős az idő, vagy valószínű, hogy esni fog, a természetes napfénnel végzett kezelés nem alkalmazható.

Az elváltozások előkészítése

Az elváltozások kezelése előtt 15 perccel vigyen fel fényvédőt a napfénynek kitett bőrfelületre a fényvédelem érdekében. Kizárólag a kémiai szűrőket tartalmazó és 30-as vagy magasabb fényvédő faktorszámú fényvédők alkalmazhatók. Nem alkalmazhatók fizikai fényszűrőket, például titán-dioxidot, cink-oxidot tartalmazó fényvédők, mivel ezek gátolhatják a fényelnyelést, és ezáltal befolyásolhatják a hatásosságot.

Ezután törölje le alkohollal átitatott vattapamaccsal az alkalmazási területet a bőr zsírtalanítása érdekében. A lemezes hámlásokat és pörköket gondosan távolítsa el és óvatosan érdesítse meg az összes elváltozás felszínét. A vérzés elkerülése céljából legyen óvatos.

A gél alkalmazása

Az Ameluz-t kesztyűvel védett ujjbeggyel vagy spatula segítségével vigye fel vékony rétegben az elváltozások vagy területek teljes felszínére és az azokat körülvevő bőrfelszín további 5 mm-es területére.

Kerülje a gyógyszer szemmel és nyálkahártyákkal történő bárminemű érintkezését, tartson ezen testtájaktól, elváltozásoktól legalább 1 cm-nyi távolságot. Ilyen érintkezés esetén vízzel öblítse le. Fényzáró kötés nem szükséges. Ne törölje le a gél a természetes napfénnel végzett kezelési alkalom teljes időtartama alatt.

A természetes napfénnel történő megvilágítás aktinikus keratózis kezeléséhez

Amennyiben az időjárási viszonyok megfelelőek (lásd fentebb: Megfontolások a kezelés előtt), a gél alkalmazását követő 30 percen belül ki kell mennie a szabadba, és 2 órán át folyamatosan teljes napfényben kell tartózkodnia. Forró időjárás esetén tartózkodhat árnyékos helyen. Ha a szabadban töltött időt megszakítja, ezt hosszabb megvilágítási idővel kell kompenzálnia. Két órás napon tartózkodás után mossa le a maradék gél.

Aktinikus keratózisos elváltozások és területek kezelése az arcon és a fejbőrön mesterséges napfényt biztosító lámpa alkalmazásával

Az Ameluz mesterséges napfényt biztosító lámpával történő alkalmazása specifikus eszközt és a fotodinámiás terápiában való jártasságot igényel, ezért orvosi rendelőben végzik el ezt a kezelést.

Az elváltozások előkészítése

A bőr zsírtalanítása érdekében az alkalmazási területet alkohollal átitatott vattapamaccsal le kell törölni. A lemezes hámlásokat és pörköket gondosan el kell távolítani, és az összes elváltozás felszínét óvatosan meg kell érdesíteni. A vérzés elkerülése céljából óvatosan kell eljárni.

A gél alkalmazása

Az Ameluz-t kesztyűvel védett ujjbeggyel vagy spatula segítségével vigye fel vékony rétegben az elváltozások vagy területek teljes felszínére és az azokat körülvevő bőrfelszín további 5 mm-es területére. Legalább 1 cm-nyi távolságot kell tartani a szemektől és a nyálkahártyáktól. Ilyen érintkezés esetén vízzel öblítse le.

Mesterséges napfénylámpával történő inkubáció és megvilágítás

Az alkalmazást követően a teljes kezelési időnek (lefedve a gél felvitele utáni várakozást és a megvilágítást) 2 órának kell lennie és nem lépheti túl a 2,5 órát. A megvilágítást ugyanakkor a gél felvitelét követő 0,5–1 órán belül el kell kezdeni. Okkluzív kötés nem szükséges a gél felvitele utáni várakozás ideje alatt. Opcionálisan alkalmazható, de azt legkésőbb a megvilágítást megelőzően el kell távolítani. A kezelés során mind a betegnek, mind az egészségügyi személyzetnek be kell tartania az alkalmazott fényforrás összes biztonsági utasítását. Az egészséges, nem kezelt bőrt nem szükséges védeni. A fényexpozíciót követően a maradék gél le kell törölni.

A kezelések száma

- Az aktinikus keratózisos elváltozásokat és területeket egy alkalommal kell kezelni.
- A bazálsejtes karcinóma kezelésére két kezelést kell alkalmazni, a kezelések között egy hetes különbséggel.

A kezelt elváltozásokat 3 hónappal a kezelés után meg kell vizsgálni. Kezelőorvosa eldönti, hogy az egyes bőrelváltozásai mennyire reagáltak a kezelésre, és lehetséges, hogy a kezelést ekkor meg kell ismételni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alkalmazás helyén fellépő mellékhatások 10 kezelt személy közül 9-nél jelentkeznek, és azt jelzik, hogy az érintett sejtek reagálnak a kezelésre.

A mellékhatások általában enyhe vagy közepes erősségűek, és jellemzően a megvilágítás ideje alatt, vagy azután 1–4 nappal jelentkeznek. Ugyanakkor néhány esetben akár 1–2 hétig vagy még tovább is megmaradhatnak. Ritka esetben, a mellékhatások (pl. fájdalom) miatt szükség lehet a megvilágítás felfüggesztésére vagy abbahagyására. Hosszabb időszakok után az Ameluz-kezelés gyakran a bőrminőségi jellemzők tartós javulását eredményezi.

Az Ameluz vörös fényű lámpával együtt történő használatakor az alább felsorolt mellékhatásokról számoltak be. Az Ameluz természetes vagy mesterséges napfénnel történő alkalmazásának vizsgálata hasonló típusú mellékhatásokat mutatott, ugyanakkor, különösen a fájdalom esetében, kisebb intenzitással. Az alkalmazás helyén fellépő egyes mellékhatásokat már a megvilágítás alkalmazása előtt megfigyelték.

Nagyon gyakori, 10 betegből több mint 1 betegnél jelentkezik

- az alkalmazás helyén fellépő reakciók
 - a bőr kivörösödése
 - fájdalom (beleértve az égő fájdalmat is)
 - irritáció
 - viszketés
 - túlzott folyadékmennyiség következtében kialakuló szöveti duzzanat
 - var
 - lemezes hámlás
 - bőrkeményedés
 - rendellenes érzékelés, úgymint szúrás, bizsergés vagy zsibbadás

Gyakori, 100 betegből legfeljebb 1-10 betegnél jelentkezik

- az alkalmazás helyén fellépő reakciók
 - hólyagképződés
 - váladékozás
 - horzsolás
 - egyéb reakció
 - kellemetlen érzés
 - fokozott érzékenység a fájdalomra
 - vérzés
 - melegségérzés
- fejfájás

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik

- az alkalmazás helyén fellépő reakciók
 - elszíneződés
 - gennyes hólyagok a bőrön
 - fekély
 - duzzanat
 - gyulladás
 - hólyagos ekcéma
 - allergiás reakció¹
- hólyag
- száraz bőr
- túlzott folyadékmennyiség következtében kialakuló szemhéjduzzanat, homályos látás vagy látásromlás
- kellemetlen, rendellenes tapintásérzet

- hidegrázás
- kimelegedés, láz, hőhullám
- átmeneti emlékezetkiesés¹
- fájdalom
- idegesség
- sebváladékozás
- fáradékonyság
- bőrkiütés, vörös vagy lila foltok a testen
- fekély
- duzzanat
- bőrfeszülés

¹ A forgalomba hozatalt követő időszakból származó adatok

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ameluz-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tubuson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A tubust tartsa jól lezárva első felbontás után. A felbontott tubust 4 hónap után meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ameluz?

- A hatóanyag az 5-amino-levulinsav.
1 g Ameluz 78 mg 5-amino-levulinsavat tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
dinátrium-foszfát-dihidrát, izopropil-alkohol, poliszorbát 80, tisztított víz, nátrium-benzoát (E211), nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, szójabab-foszfatidil-kolin, közepes láncosságú trigliceridek, xantángumi. Lásd 2. pont.

Milyen az Ameluz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ameluz sárgásfehér gél.

Minden doboz egy alumíniumtubust tartalmaz, csavaros polietilén kupakkal lezárva, melyben 2 g gél található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Németország

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

E-mail: ameluz@biofrontera.com

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česko

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

Propharma d.o.o.
Tel: 01 / 3757 460
info@propharma.hr

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.