

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ameluz 78 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram (g) gélu obsahuje 78 mg kyseliny 5-aminolevulinovej (acidum aminolevulinicum) (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden gram gélu obsahuje 2,4 mg benzoanu sodného (E211), 3 mg sójového fosfatidylcholínu a 10 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Biely až žltkastý gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba aktinickej keratózy miernej až strednej závažnosti (1. až 2. stupeň podľa Olsena; pozri časť 5.1) a kancerizácie polí u dospelých.

Liečba povrchového a/alebo nodulárneho bazocelulárneho karcinómu u dospelých nevhodného na chirurgickú liečbu z dôvodu možnej morbidity súvisiacej s liečbou a/alebo zlého kozmetického výsledku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie u dospelých

Na liečbu aktinickej keratózy (AK) na tvári alebo pokožke hlavy sa má pri jednej fotodynamickej terapii (s denným prirodzeným svetlom alebo použitím lampy s červeným alebo umelým denným svetlom) ošetriť jedna alebo viac lézií alebo celé polia s kancerizáciou (oblasti kože s viacerými AK léziami obklopenými oblasťou aktinického a slnkom spôsobeného poškodenia v rámci obmedzeného poľa).

Na liečbu aktinickej keratózy (AK) v oblasti tela – trupu, krku alebo končatín sa má podať jedna fotodynamická terapia zdrojom úzkospektrálneho červeného svetla.

Lézie alebo polia aktinickej keratózy sa majú vyhodnotiť tri mesiace po liečbe. Liečené lézie alebo polia, ktoré po 3 mesiacoch úplne nevymizli, sa majú znova ošetriť.

Na liečbu bazocelulárneho karcinómu (Basal Cell Carcinoma, BCC) sa má pri dvoch fotodynamických terapiách použitím lampy s červeným svetlom ošetriť jedna alebo viac lézií s odstupom približne jedného týždňa medzi jednotlivými ošetreniami. Lézie bazocelulárneho karcinómu sa majú vyhodnotiť tri mesiace po poslednej liečbe. Liečené lézie, ktoré po 3 mesiacoch úplne nevymizli, sa majú znova ošetriť.

Pediatrická populácia

Použitie Ameluzu sa netýka pediatrickej populácie. K dispozícii nie sú nijaké údaje.

Spôsob podávania

Ameluz je na dermálne použitie.

Ameluz sa má podávať len podľa pokynov lekára, zdravotnej sestry alebo iného zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s používaním fotodynamickej terapie. Keď sa vyžaduje červené svetlo alebo umelé denné svetlo, liečbu má vykonať zdravotnícky pracovník.

Liečba AK, kancerizácie poľí a BCC použitím lampy s červeným svetlom:

- a) *Ošetrovanie lézií pred terapiou:* Pred podaním Ameluzu sa majú všetky lézie dôkladne utrieť vatovým tampónom namočeným v etanole alebo isopropanole, aby sa zabezpečilo odmastenie kože. Dôkladne sa majú odstrániť všetky krusty a šupinky a tiež sa má jemne zdrsniť povrch všetkých lézií. Je potrebná obozretnosť, aby sa zabránilo krvácaniu. Lézie nodulárneho BCC sú často pokryté neporušenou epidermálnou keratínovou vrstvou, ktorú treba odstrániť. Odkrytý karcinóm sa má jemne odstrániť bez akéhokoľvek pokusu vyrezania za okrajmi karcinómu.
- b) *Aplikácia gélu:* Ameluz je potrebné aplikovať na oblasť lézie alebo na celé polia kancerizácie a približne 5 mm okolitej plochy vrstvou s hrúbkou asi 1 mm (plocha približne 20 cm² na tubu). Gél sa má aplikovať končekmi prstov chránenými rukavicou alebo pomocou lekárskej lopatky a má sa nechať zaschnúť približne 10 minút a potom sa ošetrované miesto zakryje gázou neprepúšťajúcou svetlo. Po 3 hodinách inkubácie sa má gáza odstrániť a zvyšný gél zotrieť. Gél sa môže aplikovať na zdravú kožu v okolí lézií. Priamemu kontaktu Ameluzu s očami alebo sliznicami sa treba vyhnúť (udržiavajte vzdialenosť 1 cm). V prípade náhodného kontaktu sa odporúča zasiahnuté miesto opláchnuť vodou.
- c) *Ožarovanie:* Po očistení lézií sa celá ošetrovaná oblasť bude ožarovať zdrojom červeného svetla, buď úzkospektrálnym s vlnovou dĺžkou približne 630 nm a dávkou svetla približne 37 J/cm² alebo širším a kontinuálnym spektrom v rozsahu 570 až 670 nm s dávkou svetla 75 až 200 J/cm². Je dôležité zabezpečiť, aby sa podávala správna dávka svetla. Celkovú dávku svetla určujú také faktory, ako intenzita žiarenia (alebo ekvivalent), rozsah svetelného poľa, vzdialenosť medzi lampou a povrchom kože a čas ožarovania. Tieto faktory závisia od typu lampy. Ak je dostupný vhodný detektor, podaná dávka svetla sa má sledovať. Lampa má byť počas ožarovania upevnená vo vzdialenosti od povrchu kože, akú uvádza príručka pre používateľov. Pozri tiež časť 6.6. Na dosiahnutie vyššej miery odstránenia lézií sa odporúča lampa s úzkym spektrom. Môže sa zväziť symptomatická liečba prechodných nežiaducich reakcií na mieste aplikácie. Širšie a kontinuálne spektrum sa môže použiť vtedy, keď svetelné zdroje s úzkym spektrom nie sú tolerované (pozri časť 4.8 a 5.1).

Poznámka: Účinnosť Ameluzu v liečbe AK v oblastiach tela – trup, krk a končatín bola preukázaná len v rozsahu úzkospektrálnej FDT. Údaje týkajúce sa FDT širokospektrálnymi lampami alebo FDT prirodzeným alebo umelým denným svetlom, pre uvedené oblasti tela nie sú k dispozícii.

Lézie by sa mali opätovne posúdiť po troch mesiacoch, kedy sa môžu prípadné reziduálne lézie alebo polia ošetriť. Odporúča sa potvrdiť odpoveď BCC lézií histologickým vyšetrením biopsie, ak sa to považuje za potrebné. Následne sa odporúča dôkladné dlhodobé klinické sledovanie BCC, v prípade potreby s histologickým vyšetrením.

Liečba AK a kancerizácie polí tváre a pokožky hlavy prirodzeným alebo umelým denným svetlom:

a) Má sa zvážiť pred liečbou:

FDT prirodzeným denným svetlom sa má použiť len pri podmienkach, pri ktorých je možné pohodlne stráviť dve hodiny vonku (pri teplotách > 10 °C). Ak je počasie daždivé alebo ak je pravdepodobný výskyt dažďa, liečba denným svetlom sa nemá použiť.

Pre FDT prirodzeným denným svetlom sa má naniest' opaľovací krém 15 minút pred ošetrením lézie na ochranu vystavenej pokožky pred slnkom. Použiť sa má len opaľovací krém s chemickými filtrami a SPF 30 alebo vyšším. Nemajú sa používať opaľovacie krémy s fyzikálnymi filtrami ako je napríklad oxid titaničitý, oxid zinočnatý atď., pretože tieto látky zabráňujú absorpcii svetla a môžu negatívne ovplyvniť účinnosť.

Pre FDT umelým denným svetlom nie je opaľovací krém potrebný, pretože pacienti nie sú počas ožarovania vystavení ultrafialovým lúčom.

b) Priprava lézií: Pred podaním Ameluzu sa majú všetky lézie dôkladne utrieť vatovým tampónom namočeným v etanole alebo izopropanole, aby sa zabezpečilo odmastenie kože. Dôkladne sa majú odstrániť všetky krusty a šupinky a tiež sa má jemne zdrsníť povrch všetkých lézií. Je potrebná obozretnosť, aby sa zabránilo krvácaniu.

c) Aplikácia gélu: Tenká vrstva Ameluzu sa má aplikovať na oblasť lézie alebo na celé polia kancerizácie a na približne 5 mm okolitej plochy končekmi prstov chránenými rukavicou alebo pomocou lekárskej lopatky. Počas inkubácie nie je potrebná žiadna oklúzna gáza. Môže sa použiť voliteľne pri FDT umelým denným svetlom, ale má sa odstrániť najneskôr pred ožarovaním. Gél sa môže aplikovať na zdravú kožu v okolí lézií. Priamemu kontaktu Ameluzu s očami alebo sliznicami sa treba vyhnúť (udržiavajte vzdialenosť 1 cm). V prípade náhodného kontaktu sa odporúča zasiahnuté miesto opláchnuť vodou. Gél sa nemá zotrieť počas celej FDT denným svetlom.

d) Inkubácia a ožarovanie denným svetlom na liečbu AK:

FDT prirodzeným denným svetlom:

Ak sú vhodné podmienky (pozri časť a. *Má sa zvážiť pred liečbou*), pacienti majú ísť von do 30 minút po aplikácii gélu a zostať na priamom dennom svetle počas celých 2 hodín. Pri horúcom počasí sa môžu chrániť v tieni. Prerušenie času stráveného vonku sa má kompenzovať dlším časom ožarovania. Zvyšný gél sa po ukončení ožarovania odstráni.

FDT umelým denným svetlom:

Aby sa zabezpečila dostatočná syntéza protoporfyrínu IX (PpIX), celkový čas ošetrenia (zahŕňajúci inkubáciu a ožarovanie) má byť 2 hodiny a nemá presiahnuť 2,5 hodiny. Ožarovanie sa však má začať do 0,5 až 1 hodiny po aplikácii gélu, aby sa zabránilo nadmernej akumulácii PpIX, ktorá by mohla viesť k zvýšenému pocitu bolesti. Čas ožarovania sa môže líšiť v dôsledku rôznych vlastností (napr. intenzita žiarenia a svetelné spektrum) zdravotníckych pomôcok s označením CE pre FDT umelým denným svetlom. Zariadenia by mali mať buď kontinuálne, alebo prerušované spektrum pokrývajúce jeden alebo viacero absorpčných vrcholov/pásiev PpIX v rozsahu od 400 do 750 nm. Všetky skúmané zariadenia na umelé denné svetlo s preukázanou aktivačnou aktivitou PpIX prinajmenšom aktivovali červený absorpčný vrchol PpIX pri vlnovej dĺžke približne 631 nm. Aby sa zabezpečilo podávanie správnej dávky svetla, majú sa zohľadniť dávky svetla a podmienky ožarovania odporúčané v príručke pre používateľa príslušného zariadenia na umelé denné svetlo. Minimálna aplikovaná dávka na povrchu lézií však nemá byť nižšia ako ~ 14 J/cm². Pacient a zdravotnícky pracovník majú dodržiavať bezpečnostné pokyny dodané spolu so zdrojom svetla. Zvyšný gél sa má po ukončení expozície svetlom odstrániť.

Lézie sa majú po troch mesiacoch opäť posúdiť a akékoľvek zvyšné lézie alebo polia sa môžu opätovne ošetriť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na porfyríny, na sóju alebo arašidy, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Porfýria.
- Známe fotodermatózy rôznej patológie a frekvencie, napr. metabolické poruchy ako aminoacidúria, idiopatické alebo imunologické poruchy ako polymorfná reakcia na svetlo, genetické poruchy ako *xeroderma pigmentosum* a choroby, ktoré sú vyvolané expozíciou slnečnému svetlu alebo sa pri nej zhoršujú, ako *lupus erythematosus* alebo *pemphigus erythemtosus*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko prechodnej globálnej amnézie (Transient Global Amnesia, TGA)

Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže byť fotodynamická terapia (FDT) urýchľovacím faktorom prechodnej globálnej amnézie. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, stres a bolesť sprevádzajúce FDT môžu zvyšovať riziko rozvoja prechodnej amnézie. Ak sa vyskytne amnézia, FDT sa musí okamžite prerušiť (pozri časť 4.8).

Používanie imunosupresív

Keďže pre účinok FDT je dôležitá zápalová odpoveď, pri skúškach skúmajúcich účinnosť a bezpečnosť Ameluzu boli vylúčení pacienti, ktorí podstupovali imunosupresívnu liečbu. Neexistujú skúsenosti s používaním Ameluzu u pacientov užívajúcich imunosupresíva. Preto sa používanie imunosupresív počas liečby Ameluzom neodporúča.

Ameluz sa nemá používať na krvácajúce lézie

Prípadné krvácanie sa musí zastaviť pred aplikáciou gélu. Nie sú k dispozícii nijaké skúsenosti s použitím Ameluzu u pacientov s dedičnými alebo získanými poruchami zrážanlivosti krvi. U týchto pacientov sa má venovať osobitná pozornosť zabráneniu krvácania počas prípravy lézie (pozri časť 4.2).

Riziko podráždenia sliznice a očí

Ameluz môže spôsobiť podráždenie sliznice alebo očí. Pomocná látka benzoan sodný môže vyvolať mierne podráždenie kože, očí a slizníc. Propylénglykol môže zapríčiniť podráždenie. Osobitná pozornosť sa má venovať tomu, aby nedošlo k aplikácii Ameluzu do očí alebo na sliznice. V prípade náhodného kontaktu sa musí zasiahnuté miesto opláchnuť vodou.

Ameluz sa nemá používať na oblasti kože postihnuté inými chorobami alebo tetovaním.

Úspešnosť a hodnotenie liečby môže byť sťažené, ak je ošetrovaná oblasť postihnutá kožnými chorobami (napr. zápal kože, lokalizovaná infekcia, psoriáza, ekzém a iné ako indikované malígne kožné karcinómy) alebo tetovaním. V prípade týchto situácií nie sú k dispozícii nijaké skúsenosti.

Intenzívna príprava lézie môže viesť k zvýšenej bolesti

Niektoré protokoly intenzívnej prípravy lézií (napr. chemický peeling a následný ablačný laser) môžu zvýšiť frekvenciu a intenzitu bolesti počas FDT. Toto sa zaznamenalo v rámci FDT umelým denným svetlom, ale má sa to vziať do úvahy aj pri FDT červeným svetlom a FDT prirodzeným denným svetlom.

Ameluz prechodne zvyšuje fototoxicitu

Akákolvek terapia UV žiarením sa má pred liečbou prerušiť. Približne 48 hodín po ošetrení sa v rámci všeobecnej prevencie ošetrované miesta lézií a okolitá koža nemajú vystavovať slnku. Súbežné používanie liekov so známym fototoxickým alebo fotoalergickým potenciálom, ako ľubovník bodkovaný, grizeofulvín, tiazidové diuretiká, sulfonfylmočovina, fenotiazíny, sulfónamidy, chinolóny a tetracyklíny, môže zosilniť fototoxickú reakciu na fotodynamickú liečbu.

Riziko alergickej reakcie

Ameluz obsahuje sójový fosfatidylcholín a nemá sa používať v prípade pacientov so známou alergiou na arašidy alebo sóju (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Ameluz po lokálnej aplikácii významne nezvyšuje prirodzené plazmatické hladiny kyseliny 5-aminolevulinovej ani protoporfyrínu IX (pozri časť 5.2). Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití kyseliny 5-aminolevulinovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Ameluzu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina 5-aminolevulinová/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť po liečbe Ameluzom na 12 hodín prerušené.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku kyseliny 5-aminolevulinovej na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ameluz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúškach s Ameluzom sa pozorovali lokálne kožné reakcie na mieste aplikácie u väčšiny jedincov liečených na aktinickú keratózu a na bazocelulárny karcinóm. Tieto reakcie možno očakávať, pretože terapeutický princíp fotodynamickej liečby je založený na fototoxických účinkoch protoporfyrínu IX, ktorý sa syntetizuje z účinnej zložky, kyseliny 5-aminolevulinovej.

K najčastejším prejavom a symptómom patrí podráždenie, erytém, bolesť a edém na mieste aplikácie. Intenzita týchto účinkov závisí od typu žiarenia použitého na fotodynamickú liečbu. Zvýšené účinky súvisia s vyššou mierou vymiznutia lézií pri použití červených úzkospektrálnych lúčov (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie, napr. bolesť, vyžadovali v zriedkavých prípadoch prerušenie alebo ukončenie ožarovania.

Štúdia Ameluzu s použitím prírodného alebo umelého denného svetla ukázala podobné typy nežiaducich účinkov. Intenzita niektorých nežiaducich reakcií, hlavne bolesti, však bola nižšia, keď sa Ameluz používal v kombinácii s FDT denným svetlom.

Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytuje počas ožarovania alebo krátko po ožarovaní. Príznaky sú zvyčajne miernej alebo stredne závažnej intenzity (podľa hodnotenia skúšajúceho na 4-bodovej stupnici) a vo väčšine prípadov trvajú 1 až 4 dni; v niektorých prípadoch však môžu pretrvávajúť 1 až 2 týždne alebo ešte dlhšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej je uvedený výskyt nežiaducich reakcií u 624 jedincov, ktorí podstúpili fotodynamickú liečbu s Ameluzom v pivotných klinických skúškach. Všetky tieto nežiaduce reakcie boli nezávažné.

Tabuľka navyše zahŕňa závažné nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh. Frekvencia reakcií je definovaná ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom hlásených u pacientov liečených fotodynamickou liečbou kyselinou 5-aminolevulinovou.

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|--|-------------------|--|
| Infekcie a nákazy | Menej časté | Na mieste aplikácie: pustuly |
| | | Na inom mieste ako je miesto aplikácie: pustulárna vyrážka |
| Psychické poruchy | Menej časté | Nervozita |
| Poruchy nervového systému | Časté | Bolesť hlavy |
| | Menej časté | Prechodná celková amnézia (vrátane zmätenosti a dezorientácie)*, dyzestézia |
| Poruchy oka | Menej časté | Opuch očných viečok, rozmazané videnie, porucha zraku |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Menej časté | Pľuzgier, suchá koža, petechia, napnutosť kože |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Menej časté | Bolesť chrbta |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi častá | Na mieste aplikácie: erytém, bolesť (vrátane páľčivej bolesti), podráždenie, pruritus, edém, chrasta, exfoliácia, stvrdnutie, parestézia |
| | Časté | Na mieste aplikácie: pľuzgiere, mokvanie, erózia, reakcia, diskomfort, hyperalgézia, hemorágia, pocit tepla |
| | Menej časté | Na mieste aplikácie: zmena sfarbenia, vred, opuch, zápal, infikovaný ekzém, precitlivenosť ^{*1} |
| | | Na inom mieste ako je miesto aplikácie: zimnica, pocit horúčavy, pyrexia, bolesť, únava, vred, opuch |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Menej časté | Mokvavá rana |
| Poruchy ciev | Menej časté | Návaly horúčavy |

* Údaje z obdobia po uvedení lieku na trh.

¹ K tejto reakcii dochádza aj pred ožiarením.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po lokálnom podaní je nepravdepodobné a v klinických skúškach nebolo hlásené. Ak sa Ameluz náhodne požíja, systémová toxicita je nepravdepodobná. Odporúča sa však ochrana pred slnkom počas 48 hodín, ako aj pozorovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické lieky, senzibilizátory používané pri fotodynamickej/radiačnej liečbe, ATC kód: L01XD04

Mechanizmus účinku

Po lokálnej aplikácii kyseliny 5-aminolevulinovej (ALA) sa látka metabolizuje na protoporfyrín IX (PpIX), fotoaktívnu zlúčeninu, ktorá sa ukladá v bunkách ošetrovaných lézií. PpIX sa aktivuje ožarovaním svetlom vhodnej vlnovej dĺžky a energie. V prítomnosti kyslíka sa vytvára reaktívny typ kyslíka, ktorý spôsobuje poškodenie bunkových zložiek a napokon zničí cieľové bunky.

Keď sa Ameluz používa s protokolom FDT červeným svetlom, PpIX sa počas inkubácie pod obväzom nepriepustným pre svetlo intracelulárne hromadí v cieľových bunkách. Následné ožiarenie aktivuje nahromadené porfyríny, a tým vedie k fototoxicite pre svetlom vystavené cieľové bunky.

Keď sa Ameluz používa s protokolmi FDT prirodzeným alebo umelým denným svetlom, PpIX sa počas vystavenia svetlu nepretržite vytvára a aktivuje v cieľových bunkách, čo vedie k neustálemu mikrofototoxickému účinku. Okluzívny obväz nie je potrebný, ale pri FDT umelým denným svetlom sa môže použiť voliteľne počas inkubácie.

FDT pomocou zariadení umelého denného svetla preukázala porovnateľné výsledky ako FDT s prirodzeným denným svetlom. Zariadenia na FDT umelým denným svetlom sa môžu líšiť z hľadiska špecifického svetelného spektra, intenzity žiarenia a času ožarovania. Analýza príkladov zariadení umelého denného svetla (t. j. MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000, a indoorLux[®]) ukázala dostatočnú aktiváciu PpIX všetkými testovanými zariadeniami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba aktinickej keratózy (AK) a kancerizácie polí:

Účinnosť a bezpečnosť Ameluzu pri liečbe aktinickej keratózy (AK) sa hodnotili u 746 pacientov zaradených do klinických štúdií. V klinickej fáze III bolo Ameluzom liečených celkom 486 pacientov. Všetci pacienti mali aspoň 4 mierne až stredne závažné lézie aktinickej keratózy. Ošetrenie pred aplikáciou a dĺžka inkubácie sa uskutočnili podľa opisu uvedeného v časti 4.2. Ak lézie alebo kancerizované polia úplne nezmizli do 12 týždňov po začatí liečby, ošetrili sa druhýkrát rovnakým spôsobom.

A) Fotodynamická terapia červeným svetlom pre AK na tvári a pokožke hlavy

V štúdiu ALA-AK-CT002, randomizovanom pozorovacom zaslepenom klinickom skúšaní, na ktorom sa zúčastnilo 571 AK pacientov a dĺžka sledovania bola 6 a 12 mesiacov, sa testovalo, či má fotodynamická liečba Ameluzom podobnú účinnosť ako liečba komerčne registrovaným krémom obsahujúcim 16 % metylaminolevulonátu (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoát]) a lepšiu účinnosť ako placebo. Zdrojom červeného svetla bola buď úzkospektrálna lampa (Aktilite CL 128 alebo Omnilux PDT), alebo lampa so širším a kontinuálnym svetelným spektrom (Waldmann PDT 1200 L alebo Hydrosun Photodyn 505 alebo 750). Primárnym parametrom bolo úplné vymiznutie lézií 12 týždňov po poslednom fotodynamickom ošetrení. Ameluz (78,2 %) preukázal významnejšiu účinnosť ako liek MAL (64,2 %, [97,5 % interval spoľahlivosti: 5,9; ∞]) a placebo (17,1 %, [95 % interval spoľahlivosti: 51,2; 71,0]). Celkové miery vymiznutia lézií boli vyššie v prípade Ameluzu (90,4 %) v porovnaní s liekom MAL (83,2 %) a placebom (37,1 %). Miery vymiznutia lézií a tolerovateľnosť záviseli od zdroja žiarenia. V ďalej uvedenej tabuľke sa uvádza účinnosť a nežiaduce reakcie, prechodná bolesť a erytém, vyskytujúce sa na mieste aplikácie počas fotodynamickej liečby prostredníctvom rôznych zdrojov svetla:

Tabuľka 2a: Účinnosť a nežiaduce reakcie (prechodná bolesť a erytém) vyskytujúce sa na mieste aplikácie počas fotodynamickej liečby prostredníctvom rôznych zdrojov svetla pri liečbe AK v klinickom skúšaní ALA-AK-CT002

| Zdroj svetla | Liek | Celkové vymiznutie lézií u pacienta (%) | Erytém na mieste aplikácie (%) | | | Bolesť na mieste aplikácie (%) | | |
|------------------|--------|---|--------------------------------|-----------------|---------|--------------------------------|-----------------|---------|
| | | | mierny | stredne závažný | závažný | mierna | stredne závažná | závažná |
| Úzkospektrálny | Ameluz | 85 | 13 | 43 | 35 | 12 | 33 | 46 |
| | MAL | 68 | 18 | 43 | 29 | 12 | 33 | 48 |
| Širokospektrálny | Ameluz | 72 | 32 | 29 | 6 | 17 | 25 | 5 |
| | MAL | 61 | 31 | 33 | 3 | 20 | 23 | 8 |

Klinická účinnosť sa znova vyhodnotila pri kontrolných návštevách 6 a 12 mesiacov po poslednom fotodynamickom ošetrení. Miera rekurencie po 12 mesiacoch bola mierne lepšia pri Ameluze (41,6 %, [95 % interval spoľahlivosti: 34,4; 49,1]) v porovnaní s liekom MAL (44,8 %, [95 % interval spoľahlivosti: 36,8; 53,0]) a závisela od svetelného spektra použitého na ožarovanie v prospech úzkospektrálnych lúčov. Pred rozhodnutím o začatí fotodynamickej liečby je potrebné zvážiť to, že pravdepodobnosť úplného vymiznutia lézií 12 mesiacov po poslednom ošetrení jedinca bola 53,1 % alebo 47,2 % v prípade liečby Ameluzom a 40,8 % alebo 36,3 % v prípade liečby liekom MAL pri použití úzkospektrálnych lúčov. alebo všetkých typov lúčov, v danom poradí. Pravdepodobnosť, že pacienti v skupine liečenej Ameluzom budú potrebovať len 1 ošetrenie a budú úplne bez lézií 12 mesiacov po fotodynamickej liečbe, bola 32,3 % v porovnaní s priemerne 22,4 % v skupine liečenej liekom MAL pri použití akejkoľvek lampy.

Kozmetický výsledok vyhodnotený 12 týždňov po poslednom fotodynamickom ošetrení (okrem východiskového celkového skóre 0) sa posúdil ako: veľmi dobrý alebo dobrý u 43,1 % v skupine liečenej Ameluzom, 45,2 % v skupine liečenej liekom MAL a 36,4 % v skupine liečenej placebo; a neuspokojivý alebo slabý u 7,9 % (Ameluz), 8,1 % (MAL), resp. 18,2 % (placebo) jedincov.

V štúdiu ALA-AK-CT003 sa Ameluz tiež porovnával s placebo v randomizovanom dvojito zaslepenom klinickom skúšaní, na ktorom sa zúčastnilo 122 AK pacientov. Zdroj červeného svetla poskytol buď úzke spektrum s vlnovou dĺžkou približne 630 nm s dávkou svetla 37 J/cm² (Aktilite CL 128) alebo širšie kontinuálne spektrum v rozsahu 570 až 670 nm s dávkou svetla 170 J/cm² (Photodyn 750). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo úplné vymiznutie lézií 12 týždňov po poslednom fotodynamickom ošetrení. Fotodynamická liečba Ameluzom (66,3 %) bola významne účinnejšia ako liečba placebo (12,5 %, p < 0,0001). Celkové vymiznutie lézií bolo vyššie pri Ameluze (81,1 %) v porovnaní s placebo (20,9 %). Miera vymiznutia lézií a tolerovateľnosť záviseli od zdroja žiarenia v prospech úzkospektrálneho svetelného zdroja. Klinická účinnosť sa zachovala počas sledovania 6 a 12 mesiacov po poslednom fotodynamickom ošetrení. Pred rozhodnutím o začatí fotodynamickej liečby je potrebné zvážiť to, že pravdepodobnosť úplného vymiznutia lézií 12 mesiacov po poslednom ošetrení bola 67,5 % v prípade liečby Ameluzom úzkospektrálnymi lampami a 46,8 % pri použití všetkých typov lúčov. Pravdepodobnosť, že pacient bude potrebovať len jedno ošetrenie Ameluzom a lézie sa nebudú o 12 mesiacov vyskytovať, bola priemerne 34,5 % pri použití akejkoľvek lampy.

Tabuľka 2b: Účinnosť a nežiaduce reakcie (prechodná bolesť a erytém) vyskytujúce sa na mieste aplikácie počas fotodynamickej liečby prostredníctvom rôznych zdrojov svetla pri liečbe AK v klinickom skúšaní ALA-AK-CT003

| Zdroj svetla | Liek | Celkové vymiznutie lézií u pacienta (%) | Erytém na mieste aplikácie (%) | | | Bolesť na mieste aplikácie (%) | | |
|------------------|--------|---|--------------------------------|-----------------|---------|--------------------------------|-----------------|---------|
| | | | mierny | stredne závažný | závažný | mierna | stredne závažná | závažná |
| Úzkospektrálny | Ameluz | 87 | 26 | 67 | 7 | 30 | 35 | 16 |
| Širokospektrálny | Ameluz | 53 | 47 | 19 | 0 | 35 | 14 | 0 |

Miera vymiznutia lézií bola v oboch štúdiách AK ALA-AK-CT002 a -CT003 vyššia po ožarovaní úzkospektrálnymi zariadeniami, ale výskyt a intenzita zmien na mieste podania (napr. prechodná bolesť, erytém) boli zvýšené u pacientov ožarovaných týmito zariadeniami (pozri uvedené tabuľky a časť 4.8).

Kozmetický výsledok sa posúdil ako veľmi dobrý alebo dobrý u 47,6 % jedincov v skupine liečenej Ameluzom v porovnaní s 25,0 % jedincami v skupine liečenej placebo. Kozmetický výsledok sa ako neuspokojivý alebo slabý posúdil v prípade 3,8 % jedincov v skupine liečenej Ameluzom a u 22,5 % v skupine liečenej placebo.

Kancerizačné polia sa charakterizujú ako oblasti kože s viacerými AK léziami a s pravdepodobnou oblasťou aktinického poškodenia (koncept známy ako kancerizácia polí alebo zmena polí) pod nimi a v ich okolí. Rozsah takejto oblasti nemusí byť viditeľný alebo detekovateľný fyzickým vyšetrením. V treťom randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní, ALA-AK-CT007, na ktorom sa

zúčastnilo 87 pacientov, sa Ameluz porovnával s placebom na celých poliach liečby (kancerizačné polia) obsahujúcich 4 až 8 AK lézií v oblasti poľa maximálne 20 cm². Zdroj červeného svetla poskytoval úzke spektrum s vlnovou dĺžkou približne 635 nm pri dávke svetla 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz bol účinnejší ako placebo, čo sa týka miery úplného vyliečenia u pacientov (90,9 % oproti 21,9 % pre Ameluz a placebo, v uvedenom poradí; p < 0,0001) a miery úplného odstránenia jednotlivých lézií (94,3 % oproti 32,9 %, v uvedenom poradí; p < 0,0001), pri kontrole 12 týždňov po poslednom ošetrení s FDT. U 96,9 % pacientov s AK na tvári a čele sa podarilo odstrániť všetky lézie, u 81,8 % pacientov s AK na pokožke na temene došlo k úplnému vyliečeniu. Pri liečbe Ameluzom a pripodávaní placebo sa odstránilo 99,1 % oproti 49,2 % lézií miernej závažnosti a 91,7 % oproti 24,1 % lézií strednej závažnosti, v uvedenom poradí. Po len 1 FDT sa úplne vyliečilo 61,8 % oproti 9,4 % pacientov a úplne sa odstránilo 84,2 % oproti 22,0 % jednotlivých lézií pri liečbe Ameluzom a pri podávaní placebo, v uvedenom poradí.

Klinická účinnosť sa udržala počas obdobia sledovania 6 a 12 mesiacov po poslednej FDT. Po liečbe Ameluzom sa 6,2 % lézií vyskytlo opakovane po 6 mesiacoch a dodatočne 2,9 % po 12 mesiacoch (placebo: 1,9 % po 6 a dodatočne 0 % po 12 mesiacoch). U jednotlivých pacientov boli miery opakovaného výskytu 24,5 % a 14,3 % po 6 mesiacoch a dodatočne 12,2 % a 0 % po 12 mesiacoch pre Ameluz a placebo, v uvedenom poradí.

Liečba polí aplikovaná pri tejto štúdií umožňovala hodnotenie zmien kvality kože vo východiskovej situácii a 6 a 12 mesiacov po poslednej FDT podľa závažnosti. Percento pacientov s poškodením kože pred FDT a 12 mesiacov po FDT je uvedené v tabuľke nižšie. Všetky parametre kvality kože v liečenej oblasti sa postupne zlepšovali až do časového bodu 12 mesiacov sledovania.

Tabuľka 3a: Kvalita kože v liečenej oblasti počas 12 mesiacov následného pozorovania (ALA-AK-CT007)

| Typ poškodenia kože | Závažnosť | AMELUZ | | Placebo | |
|--|---------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|
| | | Pred FDT (%) | 12 mesiacov po FDT (%) | Pred FDT (%) | 12 mesiacov po FDT (%) |
| Drsnosť/ suchosť/ šupinatosť | Žiadna | 15 | 72 | 11 | 58 |
| | Mierna | 50 | 26 | 56 | 35 |
| | Stredná/tážká | 35 | 2 | 33 | 8 |
| Hyper-pigmentácia | Žiadna | 41 | 76 | 30 | 62 |
| | Mierna | 52 | 24 | 59 | 35 |
| | Stredná/tážká | 7 | 0 | 11 | 4 |
| Hypo-pigmentácia | Žiadna | 54 | 89 | 52 | 69 |
| | Mierna | 43 | 11 | 44 | 27 |
| | Stredná/tážká | 4 | 0 | 4 | 4 |
| Škvritá alebo nepravidelná pigmentácia | Žiadna | 52 | 82 | 48 | 73 |
| | Mierna | 44 | 17 | 41 | 15 |
| | Stredná/tážká | 4 | 2 | 11 | 12 |
| Zjazvenie | Žiadne | 74 | 93 | 74 | 89 |
| | Mierne | 22 | 7 | 22 | 12 |
| | Stredné/tážké | 4 | 0 | 4 | 0 |
| Atrofia | Žiadna | 69 | 96 | 70 | 92 |
| | Mierna | 30 | 4 | 30 | 8 |
| | Stredná/tážká | 2 | 0 | 0 | 0 |

B) Fotodynamická terapia červeným svetlom pre AK v oblasti trupu, krku a končatín

V klinickom skúšaní ALA-AK-CT010 sa porovnávala účinnosť Ameluzu v liečbe AK na iných častiach tela (končatiny, trup a krk) s liečbou placebom v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, intra-individuálnej fáze III klinického skúšania, pričom sa porovnávalo 50 pacientov s 4-10 AK na opačných stranách končatín a/alebo trupu/krku. Zdroj červeného svetla mal úzke spektrum okolo 635 nm pri svetelnej dávke 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primárny koncový ukazovateľ bolo celkové

vymiznutie lézií 12 týždňov po poslednej fotodynamickej terapii. Ameluz bol účinnejší ako placebo, čo sa týka priemernej miery úplného vymiznutia lézií (86,0% oproti 32,9% v uvedenom poradí) a miery úplného vyliečenia pacienta (67,3% pre Ameluz oproti 12,2% pre placebo) pri kontrole 12 týždňov po poslednej FDT, zatiaľ čo miera lézií posúdených skúšajúcim ako úplne vyliečených a zároveň vyliečených podľa histopatológie biopsie bola nižšia v oboch skupinách: 70,2 % v skupine s Ameluzom a 19,1 % v skupine s placebom.

C) Fotodynamická terapia prirodzeným denným svetlom pre AK tváre a pokožky hlavy

Účinnosť Ameluzu v kombinácii s FDT prirodzeným denným svetlom sa testovala v randomizovanom, klinickom skúšaní fázy III (ALA-AK-CT009), zaslepenom pre pozorovateľa, do ktorého bolo zaradených 52 pacientov s 3 - 9 AK na každej strane tváre/alebo pokožky hlavy. Ameluz sa testoval na podobnú účinnosť v porovnaní s krémom obsahujúcim 16 % metylaminolevulonátu (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoát]) komerčne registrovaným na FDT prirodzeným denným svetlom. Každá strana tváre/alebo pokožky hlavy bola ošetrená jedným z týchto dvoch liekov. FDT prirodzeným denným svetlom sa prevádzala vonku počas celých 2 hodín pri priamom dennom svetle. Počas slnečných dní sa mohli pacienti zdržiavať v tieni, ak sa cítili nepríjemne na priamom slnečnom svetle. Daždivé obdobia alebo čas strávený vo vnútri, príslušne predĺžili čas pobytu vonku.

V niektorých častiach Európy nemusí byť počas zimných mesiacov prirodzené denné svetlo dostatočné na liečbu Ameluzom s denným svetlom. V južnej Európe je fotodynamická terapia prirodzeným denným svetlom s Ameluzom možná počas celého roka, v strednej Európe od februára do októbra a v severnej Európe od marca do októbra.

Miera úplného vymiznutia lézií pre Ameluz v kombinácii s jednorazovou FDT prirodzeným denným svetlom bola 79,8 % v porovnaní s 76,5 % pre komparátor MAL. Štúdia preukázala podobnú účinnosť pre Ameluz v porovnaní s krémom MAL [nižšia 97,5 % -hranica spoľahlivosti 0,0]. Nežiaduce účinky a znášanlivosť boli porovnateľné pre obe liečby. Klinická účinnosť bola opätovne posúdená pri ďalších kontrolných vyšetreniach 6 a 12 mesiacov po poslednej FDT prirodzeným denným svetlom). Priemerná miera rekurencie lézií po 12 mesiacoch bola číselne nižšia, pre Ameluz (19,5 %) v porovnaní s MAL (31,2 %).

Tabuľka 3b: Celkové vymiznutie lézií (percento úplne vymiznutých jednotlivých lézií) v klinickom skúšaní ALA-AK-CT009

| | N | BF-200 ALA Priemer ± SD (%) | N | MAL Priemer ± SD (%) | Nižšia 97,5 % hranica spoľahlivosti | Hodnota p |
|------------------------|----|--------------------------------|----|-------------------------|--|--------------|
| PPS – podobná účinnosť | 49 | 79,8 +/- 23,6 | 49 | 76,5 +/- 26,5 | 0,0 | < 0,0001 |
| FAS – lepšia účinnosť | 51 | 78,7 +/- 25,8 | 51 | 75,0 +/- 28,1 | 0,0 | 0,1643 |

Liečba bazocelulárneho karcinómu (BCC):

Účinnosť a bezpečnosť Ameluzu pri liečbe bazocelulárneho karcinómu (BCC) s hrúbkou < 2 mm sa hodnotili u 281 pacientov zaradených do klinickej štúdie fázy III (ALA-BCC-CT008). V tejto štúdii bolo Ameluzom liečených celkom 138 pacientov. Všetci pacienti mali na tvári/čele, plešine, končatinách a/alebo krku/trupe 1 až 3 BCC lézie. V tejto štúdii sa testovalo, či má fotodynamická liečba Ameluzom podobnú účinnosť ako liečba krémom obsahujúcim 16 % metylaminolevulonátu (MAL, metyl-[5-amino-4-oxopentanoát]). Zdroj červeného svetla poskytoval úzke spektrum s vlnovou dĺžkou približne 635 nm pri dávke svetla 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo úplné vymiznutie lézií u pacienta 12 týždňov po poslednom fotodynamickom ošetrení.

Miera úplného vymiznutia lézií u pacienta pre Ameluz bola 93,4 % v porovnaní s 91,8 % pre komparátor MAL. Štúdia preukázala podobnú účinnosť pre Ameluz v porovnaní s krémom MAL [97,5 % - interval spoľahlivosti -6,5]. S Ameluzom vymizlo 94,6 % BCC lézií, s liekom MAL 92,9 % lézií. V prípade nodulárneho BCC, s Ameluzom vymizlo 89,3 % lézií, s liekom MAL 78,6 % lézií. Nežiaduce účinky a znášanlivosť boli porovnateľné pre obe liečby.

Klinická účinnosť sa znova vyhodnotila pri kontrolných návštevách 6 a 12 mesiacov po poslednom fotodynamickom ošetrení. Miera rekurencie lézií po 6 a 12 mesiacoch bola 2,9 % a 6,7 % pre Ameluz, v uvedenom poradí, a 4,3 %, a 8,2 % pre liek MAL.

Tabuľka 4: Účinnosť FDT pri liečbe BCC pre všetkých pacientov a vybrané podskupiny v klinickom skúšaní ALA-BCC-CT008

| | Ameluz Počet pacientov n (%) | Ameluz Uplné vymiznutie u pacienta n (%) | Ameluz Uplné vymiznutie lézií n (%) | MAL Počet pacientov n (%) | MAL Uplné vymiznutie u pacienta n (%) | MAL Uplné vymiznutie lézií n (%) |
|--|---------------------------------------|--|---|------------------------------------|---|--|
| Celkom | 121 | 113 (93,4) | 140 (94,6) | 110 | 101 (91,8) | 118 (92,9) |
| Podskupiny: | | | | | | |
| Pacienti s viac než 1 BCC | 23 (19,0) | 23/23 (100,0) | n.a. | 16 (14,5) | 14/16 (87,5) | n.a. |
| Povrchový (výlučne) | 95 (78,5) | 90/95 (94,7) | 114/119 (95,8) | 83 (75,5) | 80/83 (96,4) | 95/98 (96,9) |
| Nodulárny (výlučne) | 21 (17,4) | 18/21 (85,7) | 25/28 (89,3) | 21 (19,1) | 16/21 (76,2) | 22/28 (78,6) |
| Iné (vrátane zmiešaných p/n BCC) | 5 (4,1) | 5/5 (100,0) | 1/1 (100,0) | 6 (5,5) | 5/6 (83,3) | 1/1 (100,0) |
| Hrúbka > 1 mm | n.a. | n.a. | 8/11 (72,7) | n.a. | n.a. | 8/12 (66,7) |
| BCC na hlave (výlučne) | 13 (10,7) | 10/13 (76,9) | 14/17 (82,4) | 14 (12,7) | 10/14 (71,4) | 12/17 (70,6) |
| BCC na trupe (výlučne) | 77 (63,6) | 75/77 (97,4) | 95/97 (97,9) | 73 (66,4) | 70/73 (95,9) | 84/87 (96,6) |

Rozdelenie pacientov do podskupín bolo podobné pre oba lieky a reprezentuje rozdelenie v celkovej populácii, v ktorej je viac než 70 % BCC lokalizovaných v oblasti hlavy/trupu. BCC lokalizované v tejto oblasti patria hlavne k povrchovému podtypu. Aj keď sú veľkosti podskupín príliš malé na vyvodenie významných záverov o individuálnych podskupinách, rozdelenie dvoch liekov na príslušné podskupiny je veľmi podobné. Nezdá sa byť preto pravdepodobným, že to môže negatívne ovplyvniť tvrdenie primárneho koncového ukazovateľa štúdie o porovnateľnosti liekov alebo celkové trendy pozorované v rámci všetkých podskupín.

V klinických skúšaní navrhnutých na vyskúmanie potenciálu senzibilizácie kyselinou 5-aminolevulinovou (ALA) u 216 zdravých jedincov sa u 13 jedincov (6 %) vyvinula alergická kontaktná dermatitída po nepretržitej expozícii po dobu 21 dní s dávkami ALA, ktoré boli vyššie než dávky obvyčajne používané pri liečbe AK. Alergická kontaktná dermatitída sa nepozorovala pri obvyklých liečebných podmienkach.

Stupeň závažnosti lézií aktinickej keratózy sa určil podľa stupnice, ktorú opísali Olsen a kol., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738 – 743):

| Stupeň | Klinický opis stupňovania závažnosti | |
|--------|--------------------------------------|---|
| 0 | žiadny | nie je prítomná žiadna viditeľná ani hmatateľná lézia AK |
| 1 | mierny | ploché ružové škvrny bez prejavov hyperkeratózy a erytému, mierne hmatateľné, AK je skôr hmatateľná ako viditeľná |
| 2 | stredne závažný | ružové až červenkasté papuly a erytematózne povlaky s hyperkeratotickým povrchom, stredne hrubá AK, ktorá je ľahko viditeľná a hmatateľná |
| 3 | závažný | veľmi hrubá a/alebo viditeľná AK |

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ameluzom vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie pre aktinickú keratózu. Pre bazocelulárny karcinóm existuje triedna výnimka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dermálna absorpcia do ľudskej kože *in vitro* sa skúmala pri Ameluze, ktorý obsahoval rádiologicky označenú kyselinu 5-aminolevulinovú (ALA). Po 24 hodinách bola priemerná kumulatívna absorpcia (vrátane ukladania v derme) cez ľudskú kožu 0,2 % podanej dávky. Zodpovedajúce štúdie skúmajúce ľudskú kožu s léziami aktinickej keratózy a/alebo zhrubnutým povrchom sa neuskutočnili.

Distribúcia

V klinickom skúšaní fázy II sa merali sérové hladiny kyseliny 5-aminolevulinovej a protoporfyrínu IX a hladina ALA v moči pred liečbou, 3 hodiny a 24 hodín po podaní Ameluzu v rámci fotodynamickej liečby. Nijaká z hladín po podaní dávky nebola zvýšená v porovnaní s hladinami vyskytujúcimi sa prirodzene pred podaním dávky, z čoho vyplýva neprítomnosť významnej systémovej absorpcie po lokálnom podaní.

Farmakokinetická skúška maximálneho používania bola prevedená u 12 pacientoch, ktorí mali aspoň 10 mierne alebo stredne závažných AK na tvári alebo na čele. Celá tuba placebo a Ameluzu, po ktorých sa aplikovala FDT, sa nanášali v pevnom poradí s obdobím prerušenia 7 dní na vyhodnotenie východiskových plazmatických koncentrácií ALA a PpIX a plazmatických koncentrácií ALA a PpIX v závislosti od Ameluzu. U väčšiny pacientov sa počas prvých 3 hodín po aplikácii Ameluzu pozorovalo až 2,5 násobné zvýšenie základných plazmatických koncentrácií ALA, čo je ešte stále v normálnom rozsahu predtým hlásených a publikovaných endogénnych koncentrácií ALA. Plazmatické koncentrácie metabolitu PpIX boli u všetkých pacientov vo všeobecnosti nízke a u žiadneho pacienta sa po aplikácii Ameluzu nepozoroval viditeľný nárast plazmatických koncentrácií PpIX.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií dermálnej toxicity alebo toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity uvedených v literatúre neodhalili nijaké osobitné riziko pre ľudí.

Neuskutočnili sa štúdie skúmajúce karcinogenitu pri použití kyseliny 5-aminolevulinovej (ALA).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

xantánová guma
sójový fosfatidylcholín
polysorbát 80
triglyceridy so stredným reťazcom
izopropylalkohol
dihydrát fosforečnanu disodného
dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
propylénglykol
benzoan sodný (E211)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená tuba: 24 mesiacov

Po prvom otvorení: 12 týždňov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Tubu udržiavajte dôkladne uzatvorenú po prvom otvorení.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna vonkajšia škatuľka obsahujúca jednu hliníkovú tubu s epoxyfenolovou vnútornou výstelkou a latexovým tesnením a uzáverom so závitom z polyetylénu vysokej hustoty. Každá tuba obsahuje 2 g gélu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Každá lampa sa má používať podľa príručky pre používateľov. Majú sa používať iba lampy s označením CE, ktoré obsahujú potrebné filtre a/alebo reflexné zrkadlá na minimalizáciu expozície teplu, modrému svetlu (iba pre FDT červeným svetlom) a ultrafialovému (UV) žiareniu. Pred použitím konkrétneho svetelného zdroja sa musia skontrolovať technické špecifikácie zariadenia a musia byť splnené požiadavky pre určené svetelné spektrum. Pacient aj zdravotnícky personál, ktorý vedie fotodynamickú liečbu, musia dodržiavať všetky bezpečnostné pokyny poskytnuté s použitým svetelným zdrojom. Počas ožarovania musí mať pacient aj zdravotnícky personál vhodné ochranné okuliare pri FDT červeným svetlom a tam, kde sa to odporúča, pri FDT umelým denným svetlom. Zdravú neošetrovanú pokožku v okolí ošetrovaných lézií netreba chrániť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Nemecko

Tel: +49-214-87632-66

Fax: +49-214-87632-90

E-mail: ameluz@biofrontera.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/740/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. december 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Ameluz 78 mg/g gél
kyselina 5-aminolevulinová

2. LIEČIVO

Jeden gram obsahuje 78 mg kyseliny 5-aminolevulinovej (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Xantánová guma, sójový fosfatidylcholín, polysorbát 80, triglyceridy so stredným reťazcom, izopropylalkohol, dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, propylénglykol, benzoan sodný (E211), čistená voda. Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 12 týždne po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Tubu udržiavajte dôkladne uzatvorenú po prvom otvorení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/740/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo} [kód lieku]

SN {číslo} [sériové číslo]

NN {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TUBA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Ameluz 78 mg/g gél
kyselina 5-aminolevulinová
Dermálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 g

6. INÉ

Uchovávajú v chladničke.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ameluz 78 mg/g gél

kyselina 5-aminolevulinová (acidum aminolevulinicum)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ameluz a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Ameluz
3. Ako používať Ameluz
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ameluz
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ameluz a na čo sa používa

Liek Ameluz obsahuje liečivo kyselinu 5-aminolevulinovú. Používa sa na **liečbu**:

- mierne hmatateľnej až stredne hrubej **aktinickej keratózy** alebo celých oblastí postihnutých aktinickou keratózou u dospelých. Pri aktinickej keratóze ide o určité zmeny v hornej vrstve kože, ktoré môžu viesť k rakovine kože.
- povrchového a/alebo nodulárneho **bazocelulárneho karcinómu** u dospelých nevhodného na chirurgickú liečbu z dôvodu novej morbiditý súvisiacej s liečbou a/alebo zlého kozmetického výsledku. Bazocelulárny karcinóm je rakovina kože, ktorá môže spôsobovať červenkasté, šupinaté fláky alebo jeden alebo viacero hrbolčiekov, ktoré rýchlo krvácajú a nehoja sa.

Po aplikácii sa účinná látka lieku Ameluz stáva fotoaktívnou a ukladá sa v postihnutých bunkách. Ožarovanie primeraným svetlom vedie k tvorbe reaktívnych molekúl obsahujúcich kyslík, ktoré pôsobia proti cieľovým bunkám. Táto liečba je známa ako fotodynamická liečba (FDT).

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Ameluz

Nepoužívajte Ameluz

- ak ste **alergický** na
 - kyselinu 5-aminolevulinovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
 - fotoaktívne látky známe ako porfyríny
 - sóju alebo arašidy
- keď máte **porfýriu** – narušenú tvorbu pigmentu v červených krvinkách
- keď máte **kožné choroby** rôzneho pôvodu **zapríčinené** alebo zhoršené vystavením **svetlu**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ameluz, obráťte sa na svojho lekára.

- Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže fotodynamická liečba zvýšiť riziko rozvoja prechodnej straty pamäte.
- Použitie Ameluzu sa neodporúča, ak používate imunosupresíva.
- Neaplikujte Ameluz
 - na krvácajúce lézie,

- do očí alebo na sliznice,
- na oblasti kože postihnuté inými chorobami alebo narušené tetovaním, pretože to môže zabrániť úspešnosti a posudzovaniu liečby.
- Intenzívna príprava lézie (napr. chemický peeling, po ktorom nasleduje ablačný laser) môže viesť k zvýšenej bolesti počas FDT.
- Pred liečbou ukončíte akýkoľvek typ UV terapie.
- Miesta ošetrovaných lézií a okolitú kožu nevystavujte slnku približne 48 hodín po ošetrovaní.

Deti a dospievajúci

Aktinické keratózy a bazocelulárne karcinómy sa nevyskytujú u detí a dospievajúcich, okrem extrémne zriedkavých prípadov.

Iné lieky a Ameluz

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára, ak užívate lieky, ktoré zvyšujú alergické alebo iné škodlivé reakcie po vystavení svetlu, napríklad

- **Pubovník bodkovaný** alebo lieky z neho: lieky na liečbu depresie
- **grizeofulvín**: liek na liečbu hubových infekcií
- **lieky na zvýšenie vylučovania vody** obličkami obsahujúce účinnú látku, ktorej názov sa zvyčajne končí na „-tiazid“ alebo „-tizid“, ako je hydrochlorotiazid
- určité **lieky na liečbu cukrovky**, napr. glibenklamid, glimepirid
- **lieky na liečbu duševných porúch, nevoľnosti alebo vracania** s účinnou látkou, ktorej názov sa zvyčajne končí na „-azín“, ako je fenotiazín
- **lieky na liečbu bakteriálnej infekcie** s účinnou látkou, ktorej názov sa začína na „sulfa-“ alebo končí na „-oxacín“ či „-cyklín“, ako je tetracyklín

Tehotenstvo a dojčenie

Používanie Ameluzu počas tehotenstva sa kvôli nedostatočným poznatkom neodporúča.

Dojčenie sa má prerušiť na 12 hodín po aplikácii Ameluzu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ameluz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ameluz obsahuje

- 2,4 mg benzoanu sodného (E211) v každom grame gélu. Benzoan sodný môže spôsobovať lokálne podráždenie.
- sójový fosfatidylcholín: ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek.
- propylénglykol: môže zapríčiniť podráždenie kože.

3. Ako používať Ameluz

Ameluz sa používa len na kožu. Liečba pozostáva z aplikácie Ameluzu a expozície svetlu. Pri jednom ošetrovaní sa môže ošetriť jedna lézia alebo viac lézií alebo celé postihnuté oblasti. Zdrojom žiarenia pre liečbu lézií alebo polí aktinickej keratózy môže byť denné svetlo (prirodzené alebo umelé) alebo špeciálna lampa s červeným svetlom. Váš lekár rozhodne v závislosti od vašich lézií, ktorá možnosť sa má použiť.

Zdroj žiarenia pre FDT má byť vždy lampa s červeným svetlom, a to pri liečbe aktinickej keratózy v oblasti trupu, krku a končatín a pri bazocelulárnom karcinóme.

Liečba lézií alebo polí aktinickej keratózy a bazocelulárneho karcinómu s použitím lampy s červeným svetlom

Použitie Ameluzu s lampou s červeným svetlom si vyžaduje špecifické vybavenie a znalosti fotodynamickej liečby. Preto sa táto liečba vykonáva v ordinácii lekára.

Ošetrovanie lézií

Oblasť aplikácie sa utrie vatovým tampónom namočeným v alkohole, aby sa odmastila pokožka. Opatrne sa odstráni šupiny a krusty a povrch všetkých lézií sa jemne zdrsní. Postupujte opatrne, aby sa predišlo krvácaniu.

Aplikácia gélu

Ameluz sa aplikuje končekmi prstov chránenými rukavicou alebo pomocou lekárskej lopatky na celé lézie alebo oblasti a približne na 5 mm okolitej plochy tak, aby sa vytvorila vrstva s hrúbkou asi 1 mm. Treba zachovať vzdialenosť najmenej 1 cm od očí a slizníc. V prípade takého kontaktu s liekom umyte zasiahnuté miesto vodou. Gél sa nechá zaschnúť približne 10 minút a potom sa ošetrované miesto zakryje gázou neprepúšťajúcou svetlo. Gáza sa odstráni po 3 hodinách. Zvyšný gél sa zotrie.

Ožarovanie pomocou lampy s červeným svetlom

Po očistení sa celá ošetrovaná oblasť bude ožarovať zdrojom červeného svetla. Účinnosť a vedľajšie účinky, napríklad dočasná bolesť, závisia od použitého zdroja svetla. Pacienti aj zdravotnícki odborníci majú dodržiavať všetky bezpečnostné pokyny poskytnuté k zdroju svetla použitého počas liečby. Počas ožarovania majú mať všetci vhodné ochranné okuliare. Zdravú neošetrovanú pokožku netreba chrániť.

Liečba lézií a polí aktinickej keratózy na tvári a pokožke hlavy prirodzeným denným svetlom

Má sa zväžiť pred liečbou

Liečbu prirodzeným denným svetlom použite len ak je počasie vhodné na to, aby ste pohodlne strávili dve hodiny vonku (pri teplotách > 10 °C). Ak je počasie daždivé alebo ak je pravdepodobný výskyt dažďa, liečbu prirodzeným denným svetlom nepoužívajte.

Ošetrovanie lézií

15 minút pred ošetrením lézie naneste opaľovací krém na vystavenú pokožku. Používajte len opaľovací krém s chemickými filtrami a ochranným faktorom 30 alebo vyšším. Nepoužívajte ochranný krém s fyzikálnymi filtrami ako je napríklad oxid titaničitý, oxid zinočnatý atď., pretože tieto látky zabraňujú absorpcii svetla a môžu negatívne ovplyvniť účinnosť. Oblasť aplikácie potom utrite vatovým tampónom namočeným v alkohole, aby sa odmastila pokožka. Dôkladne odstráňte krusty a šupinky a povrch všetkých lézií jemne zdrsnite. Postupujte opatrne, aby ste predišli krvácaniu.

Aplikácia gélu

Ameluz aplikujte končekmi prstov chránenými rukavicou alebo pomocou lekárskej lopatky tak, aby sa vytvorila tenká vrstva na povrchu celej lézie alebo polí a približne 5 mm okolitej plochy. Vyhnite sa akémukoľvek kontaktu s očami a sliznicami, pričom udržiavajte vzdialenosť najmenej 1 cm. V prípade takého kontaktu s liekom umyte zasiahnuté miesto vodou. Nie je potrebné použiť gázu neprepúšťajúcu svetlo. Gél počas celého ošetrenia prirodzeným denným svetlom nezotierajte.

Ožarovanie použitím prirodzeného denného svetla na liečbu aktinickej keratózy

Ak sú vhodné podmienky (pozri vyššie odstavce „Má sa zväžiť pred liečbou“), choďte von do 30 minút po aplikácii gélu a zostaňte na priamom dennom svetle počas celých 2 hodín. Pri horúcom počasí sa môžete zdržiavať v tieni. Ak sa čas strávený vonku preruší, kompenzujte ho predĺženým časom ožarovania. Po dvoch hodinách vystavenia sa svetlu zvyšný gél umyte.

Liečba lézií a polí aktinických keratóz tváre a pokožky hlavy pomocou lampy s umelým denným svetlom

Použitie lieku Ameluz s lampou s umelým denným svetlom si vyžaduje špecifické vybavenie a znalosti v oblasti fotodynamickej terapie. Preto sa táto liečba vykonáva v ordinácii lekára.

Príprava lézií

Miesto aplikácie sa utrie vatovým tampónom namočeným v alkohole, aby sa pokožka odmastila. Šupinky a chrasty sa opatrne odstránia a všetky povrchy lézií sa jemne zdrsnia. Dbá sa na to, aby sa zabránilo krvácaniu.

Aplikácia gélu

Tenká vrstva Ameluz sa naniesie na celé lézie alebo polia a približne 5 mm okolitej oblasti končekmi prstov chránenými rukavicami alebo lekárskou lopatkou. Má sa zachovať vzdialenosť aspoň 1 cm od očí a slizníc. Ak dôjde k takémuto kontaktu, opláchnite ich vodou.

Inkubácia a osvetlenie pomocou lampy s umelým denným svetlom

Po aplikácii má celkové ošetrenie (zahŕňajúce inkubáciu a ožiarenie) trvať 2 hodiny a nemá presiahnuť 2,5 hodiny. Ožiarenie sa však má začať do 0,5 až 1 hodiny po aplikácii gélu. Počas inkubácie nie je potrebný okluzívny obväz. Môže sa použiť, ale má sa odstrániť najneskôr pred ožiareníím. Pacienti aj zdravotnícki pracovníci majú dodržiavať všetky bezpečnostné pokyny dodané so zdrojom svetla, ktorý sa počas terapie používa. Zdravú neošetrenú pokožku nie je potrebné chrániť. Po ožiarení sa zvyšný gél zotrie.

Počet ošetrení

- Lézie a polia aktinickej keratózy sa liečia jedným ošetrením.
- Bazocelulárny karcinóm sa lieči dvoma ošetreniami s intervalom jedného týždňa medzi ošetreniami.

Liečené lézie sa majú vyhodnotiť 3 mesiace po liečbe. Váš lekár rozhodne, ako reagovala každá kožná lézia a v tomto čase môže byť potrebné liečbu zopakovať.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Vedľajšie účinky na mieste aplikácie gélu sa vyskytujú v prípade asi 9 z 10 používateľov a znamenajú, že postihnuté bunky reagujú na liečbu.

Vedľajšie účinky majú vo všeobecnosti miernu alebo stredne závažnú intenzitu a zvyčajne sa vyskytujú počas ožarovania alebo 1 až 4 dni po ožarovaní. V niektorých prípadoch však môžu pretrvávajúť týždeň až 2 týždne alebo ešte dlhšie. V zriedkavých prípadoch môže byť v dôsledku vedľajších účinkov, napr. bolesti, potrebné prerušenie alebo ukončenie ožarovania. Po dlhších časových obdobiach vedie liečba liekom Ameluz často k pokračujúcemu zlepšovaniu parametrov kvality kože.

Vedľajšie účinky uvedené nižšie sa hlásili pri používaní Ameluzu s lampou s červeným svetlom. Štúdia Ameluzu s použitím prirodzeného alebo umelého denného svetla ukázala podobné typy vedľajších účinkov, avšak, konkrétne pre bolesť, s nižšou intenzitou. Niektoré reakcie na mieste podania sa pozorovali pred použitím svetla.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- reakcie na mieste aplikácie
 - začervenanie kože
 - bolesť (vrátane páľčivej bolesti)
 - podráždenie
 - svrbenie
 - opuch tkanív v dôsledku nadmerného množstva tekutiny
 - chrasta
 - olupovanie kože

- stvrdnutie
- abnormálne pocity, napr. pichanie, brnenie alebo necitlivosť

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 osôb

- reakcie v mieste aplikácie
 - pľuzgiere
 - mokvanie
 - abrázia (rozrušenie kože)
 - iná reakcia
 - diskomfort (pocit nepohodlia)
 - zvýšená citlivosť na bolesť
 - krvácanie
 - pocit tepla
- bolesť hlavy

Menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb

- reakcie na mieste aplikácie
 - zmena sfarbenia
 - pustuly
 - vred
 - opuch
 - zápal
 - ekzém s pľuzgiermi
 - alergická reakcia¹
- pľuzgiere
- suchá koža
- opuch očných viečok v dôsledku nadmerného množstva tekutiny, rozmazané videnie alebo porucha zraku
- nepríjemné, nezvyčajné hmatové vnemy
- zimnica
- pocit horúčavy, horúčka, návaly horúčavy
- prechodná strata pamäte¹
- bolesť
- nervozita
- mokvanie rany
- únava
- vyrážka, červené alebo fialové škvrny na tele
- vred
- opuch
- napätá koža

¹ Údaje z obdobia po uvedení lieku na trh

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ameluz

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na tube a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Tubu udržiavajte dôkladne uzatvorenú po prvom otvorení. Zlikvidujte otvorené tuby po 12 týždňoch od ich otvorenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ameluz obsahuje

- Liečivo je kyselina 5-aminolevulinová.
1 g lieku Ameluz obsahuje 78 mg kyseliny 5-aminolevulinovej (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú:
dihydrát fosforečnanu disodného, izopropylalkohol, polysorbát 80, propylénglykol, čistená voda, benzoan sodný (E211), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sójový fosfatidylcholín, triglyceridy so stredným reťazcom, xantánová guma. Pozri časť 2.

Ako vyzerá Ameluz a obsah balenia

Ameluz je biely až žltkastý gél.

Každá škatuľka obsahuje jednu hliníkovú tubus 2 g gélu uzavretú polyetylénovým uzáverom so závitom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

България

Biofrontera Pharma GmbH
Германия
Тел.: +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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.