

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ameluz 78 mg/g gel

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram (g) gela vsebuje 78 mg 5-aminolevulinske kisline (v obliki klorida).

### Pomožne snovi z znanim učinkom

En gram gela vsebuje 2,4 mg natrijevega benzoata (E211), 3 mg sojinega fosfatidilholina in 10 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

bel do rumenkast gel

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje blage do zmerne aktinične keratoze (stopnje 1 do 2 po Olsenu; glejte poglavje 5.1) in polja kancerizacije pri odraslih.

Zdravljenje površinskega in/ali nodularnega bazalnoceličnega karcinoma, neprimerne za kirurško zdravljenje zaradi možne, z zdravljenjem povezane obolevnosti in/ali slabega kozmetičnega izida pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje pri odraslih

*Za zdravljenje aktinične keratoze (AK) na obrazu ali lasišču:* z enkratnim fotodinamičnim zdravljenjem (z naravno dnevno svetlobo ali s svetilko z rdečo ali umetno dnevno svetlobo) se zdravi ena ali več lezij ali celotna polja s kancerizacijo (območja kože, kjer je več lezij AK obkroženih z območji aktinične in s sončenjem pogojene poškodbe znotraj omejenega polja).

*Za zdravljenje aktinične keratoze (AK) na predelih telesa: trup, vrat ali okončine:* zdravi se z enkratnim fotodinamičnim zdravljenjem z rdečo svetlobo ozkega spektra.

Lezije aktinične keratoze ali polja je treba oceniti tri mesece po zdravljenju. Zdravljene lezije ali polja kancerizacije, ki po 3 mesecih niso povsem izginila, je treba ponovno zdraviti.

*Za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma (BCC- basal cell carcinoma):* z dvema fotodinamičnima zdravljenjima (s svetilko z rdečo svetlobo) se zdravi ena ali več lezij s približno enotedenskim intervalom med posameznim zdravljenjem. Lezije bazalnoceličnega karcinoma je treba oceniti tri mesece po zadnjem zdravljenju. Zdravljene lezije, ki po 3 mesecih niso povsem izginile, je treba ponovno zdraviti.

#### Pediatrična populacija

Ustrezne uporabe zdravila Ameluz pri pediatrični populaciji ni. Podatki niso na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Ameluz je za dermalno uporabo.

Zdravilo Ameluz se lahko daje pod vodstvom zdravnika, medicinske sestre ali drugega zdravstvenega delavca z izkušnjami z uporabo fotodinamičnega zdravljenja. Če je potrebna svetilka z rdečo ali umetno dnevno svetlobo, naj zdravljenje izvaja zdravstveni delavec.

### ***Zdravljenje AK, polj s kancerizacijo in BCC z uporabo svetilke z rdečo svetlobo:***

- a) *Priprava lezij:* pred uporabo zdravila Ameluz je treba temeljito vse lezije previdno obrisati z bombažno blazinico, navlaženo z etanolom ali izopropanolom, da se koža razmasti. Luske in kraste je treba odstraniti in vse površine lezij nežno podrgniti. Paziti je treba, da ne pride do krvavitve. Lezije nodularnega BCC pogosto prekriva nepoškodovana plast epidermalnega keratina, ki jo je treba odstraniti. Izpostavljen tumorski material je treba nežno odstraniti brez poskusa ekscizije čez mejo tumorja.
- b) *Nanašanje gela:* zdravilo Ameluz je treba nanesti na celotno površino lezij ali celotno polje kancerizacije in približno 5 mm okoliškega območja v debelini okoli 1 mm (tuba zadostuje za približno 20 cm<sup>2</sup>). Gel je treba nanesti s konicami prstov, zaščitenimi z rokavico, ali z lopatico in naj se suši približno 10 minut, nato pa se na mesto zdravljenja namesti povoj, ki ne prepušča svetlobe. Po treh urah inkubacije je treba odstraniti povoj in obrisati preostanek gela. Gel se lahko nanaša na zdravo kožo okoli lezij. Treba se je izogibati neposrednemu stiku oči ali sluznic z zdravilom Ameluz (vsaj 1 cm stran). V primeru nenamernega stika se priporoča spiranje z vodo.
- c) *Osvetlitev:* po čiščenju lezij se celotno območje zdravljenja osvetli z virom rdeče svetlobe ozkega spektra z valovno dolžino okoli 630 nm in odmerkom svetlobe približno 37 J/cm<sup>2</sup> ali širšega in kontinuiranega spektra z valovno dolžino med 570 in 670 nm ter odmerkom svetlobe med 75 in 200 J/cm<sup>2</sup>. Pomembno je, da se zagotovi uporaba pravilnega odmerka svetlobe. Uporabljeni skupni odmerek svetlobe se določi na osnovi dejavnikov, kot so obsevanje (ali podobno), velikost svetlobnega polja, razdalja med svetilko in površino kože ter čas osvetljevanja. Ti dejavniki se razlikujejo glede na vrsto svetilke. Če je na voljo ustrezen detektor, je treba uporabljati odmerek svetlobe nadzorovati. Med osvetlitvijo mora biti svetilka pritrjena na določeni razdalji od površine kože, ki je navedena v priročniku za uporabo. Glejte tudi poglavje 6.6. Za doseganje hitrejše odstranitve lezij se priporoča uporaba svetilke ozkega spektra. Morda bo treba razmisliti o simptomatičnem zdravljenju prehodnih neželenih učinkov na mestu uporabe. Če bolnik ne prenaša vira svetlobe ozkega spektra, se lahko uporabi svetloba širšega in kontinuiranega spektra (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Opomba: Učinkovitost zdravila Ameluz pri zdravljenju AK na predelih telesa trupu, vratu in okončinah so dokazali le v sklopu PDT ozkega spektra. Podatki o uporabi PDT s svetilkami širšega spektra ali PDT z uporabo naravne ali umetne dnevne svetlobe na teh predelih telesa niso na voljo.

Po treh mesecih je treba lezije ponovno oceniti, takrat se lahko preostale lezije ali polja tudi ponovno zdravijo. Priporoča se, da se odziv BCC lezij potrdi s histološkim pregledom materiala za biopsijo, če se to oceni kot potrebno. Nato se priporoča dolgotrajno klinično spremljanje BCC, po potrebi s histologijo.

### ***Zdravljenje AK in polj s kancerizacijo na obrazu in lasišču z uporabo naravne ali umetne dnevne svetlobe:***

- a) *Pomembni napotki pred zdravljenjem:*  
*PDT z naravno dnevno svetlobo* se uporablja samo, če so pogoji primerni za udobno počutje na prostem dve uri (pri temperaturah > 10 °C). Če je vreme deževno ali bo verjetno postalo deževno,

se zdravljenja z uporabo naravne dnevne svetlobe ne uporablja.

*Za PDT z naravno dnevno svetlobo* je treba 15 min pred predobdelavo lezije nanesti sredstvo za zaščito kože, ki je izpostavljena soncu, pred UV-žarki. Uporabljajo se lahko samo sredstva za zaščito pred UV-žarki s kemičnimi filtri in ZF 30 ali več. Sredstev za zaščito pred UV-žarki s fizičnimi filtri, kot so titanov dioksid, cinkov oksid itd., ni dovoljeno uporabljati, ker zavirajo absorpcijo svetlobe in zato lahko vplivajo na učinkovitost.

*Za PDT z umetno dnevno svetlobo* sredstvo za zaščito kože ni potrebno, saj bolniki med osvetlitvijo niso izpostavljeni ultravijolični svetlobi.

- b) *Priprava lezij:* Pred uporabo zdravila Ameluz je treba vse lezije natančno obrisati z bombažno blazinico, namočeno v etanol ali izopropanol, da razmastite kožo. Kožo, ki se lušči, in kraste je treba natančno odstraniti in vso površino lezije nežno podrgniti. Treba je paziti, da preprečite krvavitve.
- c) *Nanašanje gela:* zdravilo Ameluz je treba nanesti na celotno površino lezij ali celotno polje kancerizacije ter približno 5 mm okoliškega območja s konicami prstov, zaščitene s rokavico, ali z lopatico. Okluzivni povoj med inkubacijo ni potreben. Pri PDT z umetno dnevno svetlobo se opcijsko lahko uporablja, vendar ga je treba odstraniti najpozneje pred osvetlitvijo. Gel se lahko nanaša na zdravo kožo okoli lezij. Treba se je izogibati neposrednemu stiku oči ali sluznice z zdravilom Ameluz (vsaj 1 cm stran). V primeru nenamernega stika se priporoča spiranje z vodo. Gela ni dovoljeno obrisati med celotnim časom PDT z uporabo dnevne svetlobe.
- d) *Inkubacija in osvetlitev z uporabo dnevne svetlobe za zdravljenje AK:*

*PDT z naravno dnevno svetlobo:*

če so pogoji ustrezni (glejte poglavje a. *Pomembni napotki pred zdravljenjem*), naj gredo bolniki ven 30 minut po nanosu gela in ostanejo na polni dnevni svetlobi 2 neprekinjeni uri. V vročem vremenu se lahko umaknejo v senco. Prekinitve časa na prostem je treba nadomestiti z daljšim časom osvetlitve. Preostali gel je treba odstraniti po zaključku osvetlitve.

*PDT z umetno dnevno svetlobo:*

Če želite zagotoviti zadostno sintezo protoporfirina IX (PpIX), naj bo skupni čas zdravljenja (ki vključuje inkubacijo in osvetlitev) 2 uri in naj ne presega 2,5 ure. Z osvetlitvijo je treba začeti v času 0,5 do 1 ure po nanosu gela, da preprečite prekomerno kopičenje PpIX, kar bi lahko povzročilo povečan občutek bolečine. Čas osvetlitve se lahko razlikuje glede na različne značilnosti (npr. obsevanje in spekter svetlobe) medicinskih pripomočkov z oznako CE za PDT z umetno dnevno svetlobo. Pripomočki morajo imeti bodisi stalen ali intermitentni spekter, ki pokriva enega ali več vrhov/pasov absorpcije PpIX v razponu od 400 do 750 nm. Vsi preučevani pripomočki z umetno dnevno svetlobo, ki dokazano aktivirajo dejavnost PpIX, so vsaj obravnavali vrh absorpcije rdeče svetlobe PpIX pri približno 631 nm. Da bi zagotovili pravilen odmerek svetlobe, je treba upoštevati odmerek svetlobe in pogoje osvetlitve v skladu s priporočili v uporabniških priročnikih pripomočkov z umetno dnevno svetlobo. Najmanjši uporabljeni odmerek na površini lezije pa naj ne bo manjši od ~14 J/cm<sup>2</sup>. Bolnik in upravljalec morata upoštevati varnostna navodila v skladu z virom svetlobe. Preostali gel je treba odstraniti po zaključeni osvetlitvi.

Po treh mesecih je treba lezije ponovno oceniti, takrat se lahko preostale lezije ali polja tudi ponovno zdravijo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, porfirine, sojo ali arašide, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Porfirija.
- Znane fotodermatoze različne patologije in pogostnosti, npr. presnovne bolezni, kot so aminoacidurija, idiopatske ali imunološke bolezni, kot so polimorfne reakcije na svetlobo, genske bolezni, kot so pigmentna kserodermija, ter bolezni, ki jih izzove izpostavljenost sončni svetlobi.

svetlobi ali se poslabšujejo zaradi take izpostavljenosti, kot so eritematozni lupus ali eritematozni pemfigus.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Tveganje prehodne popolne amnezije (TGA-Transient Global Amnesia)

Fotodinamično zdravljenje je morda dejavnik, ki lahko v zelo redkih primerih sproži prehodno popolno amnezijo. Čeprav natančni mehanizem ni znan, lahko stres in bolečina, povezana s fotodinamičnim zdravljenjem, povečata tveganje za razvoj prehodne amnezije. V primeru opažene amnezije je treba fotodinamično zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.8).

##### Uporaba imunosupresivov

Ker je vnetni odziv pri učinkih fotodinamičnega zdravljenja pomemben, so bili iz preskušanj, v katerih so preučevali učinkovitost in varnost zdravila Ameluz, izključeni bolniki, ki so se zdravili z imunosupresivi. Ni izkušenj z uporabo zdravila Ameluz pri bolnikih, ki jemljejo imunosupresive. Zato se uporaba imunosupresivov med zdravljenjem z zdravilom Ameluz ne priporoča.

##### Zdravilo Ameluz se ne sme uporabljati na krvavečih lezijah.

Krvavitev je treba ustaviti pred nanosom gela. Ni izkušenj z uporabo zdravila Ameluz pri bolnikih z dednimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi. Posebna pozornost je potrebna, da se prepreči krvavitev med pripravo lezije pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.2).

##### Tveganje draženja sluznice in oči

Zdravilo Ameluz lahko povzroči draženje sluznice ali oči. Pomožna snov natrijev benzoat lahko povzroči blago draženje kože, oči in sluznice. Propilenglikol lahko povzroči draženje. Posebna pozornost je potrebna, da se zdravilo Ameluz ne vnese v oči ali na sluznice. V primeru nenamernega stika je treba to mesto izpirati z vodo.

##### Zdravila Ameluz se ne sme uporabljati na predelih kože, ki so prizadeta zaradi drugih bolezni ali tetovirana.

Uspešnost in ocena zdravljenja sta lahko zmanjšana, če je zdravljeno območje prizadeto zaradi kožnih bolezni (npr. vnetje kože, lokalne okužbe, psoriaza, ekcem in maligni rak kože, ki ni indiciran) ali je tetovirano. Ni izkušenj pri takih stanjih.

##### Intenzivna priprava lezije lahko povzroči povečano bolečino

Nekateri intenzivni protokoli za pripravo lezije (npr. kemični piling, ki mu sledi obdelava z ablativnim laserjem) lahko povečajo pogostnost in jakost občutka bolečine med PDT. To so opazili pri PDT z umetno dnevno svetlobo, vendar je treba upoštevati tudi pri PDT z rdečo svetlobo in PDT z naravno dnevno svetlobo.

##### Zdravilo Ameluz prehodno povečuje fototoksičnost

Pred zdravljenjem je treba prekiniti kakršnokoli zdravljenje z UV-žarki. Iz previdnosti se zdravljenih lezij in kože okrog njih 48 ur po zdravljenju ne sme izpostavljati soncu. Sočasna uporaba zdravil z znanim fototoksičnim ali fotoalergijskim potencialom, kot so šentjanževka, grizeofulvin, tiazidni diuretiki, sulfonilsečnina, fenotiazini, sulfonamidi, kinoloni in tetraciklini, lahko poveča fototoksično reakcijo na fotodinamično zdravljenje.

##### Tveganje alergijskih reakcij

Zdravilo Ameluz vsebuje sojin fosfatidilholin in se ne sme uporabljati pri bolnikih, za katere je znano, da so alergični na arašide ali sojo (glejte poglavje 4.3)

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Ameluz ne povečuje bistveno naravne koncentracije 5-aminolevulinske kisline ali protoporfirina IX v plazmi po lokalni uporabi (glejte poglavje 5.2). Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi 5-aminolevulinske kisline pri nosečnicah ni ali so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Ameluz bolje izogibati.

### Dojenje

Ni znano, ali se 5-aminolevulinska kislina/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Po zdravljenju z zdravilom Ameluz je treba za 12 ur prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Podatkov o učinku 5-aminolevulinske kisline na plodnost ni.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ameluz nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah z zdravilom Ameluz pri večini bolnikov, zdravljenih zaradi aktinične keratoze in bazalnoceličnega karcinoma, niso opazili lokalne reakcije na koži na mestu nanosa. To je pričakovano, saj terapevtsko načelo fotodinamičnega zdravljenja temelji na fototoksičnih učinkih protoporfirina IX, ki se sintetizira iz učinkovine 5-aminolevulinske kisline.

Najpogostejši znaki in simptomi so draženje na mestu uporabe, eritem, bolečina in edem. Intenzivnost teh učinkov je odvisna od vrste osvetlitve, uporabljene za fotodinamično zdravljenje. Povečani učinki so sorazmerni z višjo hitrostjo odstranitve lezij pri svetilkah z rdečo svetlobo ozkega spektra (glejte poglavje 5.1). V redkih primerih je zaradi neželenih učinkov, npr. bolečine, potrebna prekinitve ali prenehanje osvetlitve.

Študija zdravila Ameluz z uporabo naravne in umetne dnevne svetlobe je pokazala podobne vrste neželenih učinkov. Vendar je bila intenzivnost nekaterih neželenih učinkov, predvsem bolečine, nižja ob uporabi zdravila Ameluz v kombinaciji s PDT z uporabo dnevne svetlobe.

Največ neželenih učinkov se pojavi med osvetlitvijo ali kmalu po njej. Simptomi so običajno blagi ali zmerni (ocena raziskovalcev na štiristopenjski lestvici) in v večini primerov trajajo od enega do štirih dni; v nekaterih primerih lahko trajajo tudi en teden ali dva oziroma celo dlje.

### Neželeni učinki v obliki preglednice

Pojavnost neželenih učinkov pri 624 bolnikih, izpostavljenih fotodinamičnemu zdravljenju z zdravilom Ameluz v osrednjih kliničnih preskušanjih je navedena v spodnji preglednici. Vsi ti neželeni učinki niso bili resni. Preglednica dodatno vključuje tudi resne neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju trženja. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: povzetek povezanih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejemali fotodinamično zdravljenje s 5-aminolevulinsko kislino

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Na mestu uporabe: pustule Ne na mestu uporabe: pustulozni izpuščaji
Psihiatrične motnje	Občasni	Živčnost
Bolezni živčevja	Pogosti	Glavobol

	Občasni	Prehodna popolna amnezija (vključno z zmedenostjo in dezorientacijo)*, disestezija
Očesne bolezni	Občasni	Edem vek, zamegljeni vid, okvara vida
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Mehurji, suha koža, petehije, napetost kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	Bolečina v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Na mestu uporabe: eritem, bolečina (vključno s sklenjem), draženje, pruritus, edem, krastavost, luščenje, induracija, parastezija
	Pogosti	Na mestu uporabe: mehurčki, izcedek, erozija, reakcija, nelagodje, hiperalgezija, krvavitev, občutek toplote
	Občasni	Na mestu uporabe: obarvanje, razjeda, oteklina, vnetje, infekcija ekcema, preobčutljivost* <sup>1</sup> Splošne težave, ki se ne pojavljajo na mestu uporabe: mraženje, občutek vročine, pireksija, bolečina, utrujenost, razjede, oteklina
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	Izcedek iz rane
Žilne bolezni	Občasni	Vročinski obliv

\* Podatki iz obdobja trženja.

<sup>1</sup> Ta reakcija se pojavi tudi pred osvetlitvijo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V\\*](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Prekomerno odmerjanje pri topikalni uporabi je malo verjetno in o njem v kliničnih študijah niso poročali. Če se zdravilo Ameluz nenamerno zaužije, je sistemska zastrupitev malo verjetna. Kljub temu se priporočata 48-urna zaščita pred izpostavljenostjo soncu in opazovanje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastično zdravilo, senzibilizatorji za fotodinamično/obsevalno zdravljenje, oznaka ATC: L01XD04

#### Mehanizem delovanja

Po topikalni uporabi 5-aminolevulininske kisline (ALA-aminolaevulinic acid) se učinkovina presnavlja v protoporfirin IX (PpIX), fotoaktivno spojino, ki se kopiči v celicah zdravljenih lezij. PpIX se aktivira z osvetlitvijo s svetlobo primerne valovne dolžine in energije. V prisotnosti kisika se oblikujejo reaktivne kisikove spojine. Te poškodujejo sestavne dele celic in sčasoma uničijo ciljne celice.

Ko se zdravilo Ameluz uporablja s protokolom PDT z rdečo svetlobo, se PpIX kopiči znotraj celic v ciljnih celicah med inkubacijo pod povojem, ki ne prepušča svetlobe. Naknadna osvetlitev aktivira nakopičene porfirine in tako povzroči fototoksičnost za ciljne celice, ki so izpostavljene svetlobi.

Ko se zdravilo Ameluz uporablja s protokoli PDT z naravno ali umetno dnevno svetlobo, se PpIX neprekinjeno proizvaja in aktivira v ciljnih celicah med izpostavljenostjo svetlobi, kar povzroči stalni mikro-fototoksični učinek. Okluzivni povoj ni potreben, lahko pa se ga po želji uporabi med inkubacijo pri PDT z umetno dnevno svetlobo.

PDT s pripomočki z umetno dnevno svetlobo ima dokazano primerljive rezultate kot PDT z naravno dnevno svetlobo. Pripomočki za PDT z umetno dnevno svetlobo se lahko razlikujejo glede na specifični spekter svetlobe, obsevanje in čas osvetlitve. Analiza vzorčnih pripomočkov z umetno dnevno svetlobo (tj. MultiLite®, Medisun® PDT 9000 in indoorLux®) je pokazala zadostno aktivacijo PpIX pri vseh preskušanih pripomočkih.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Zdravljenje aktinične keratoze (AK) in polj kancerizacije:

Učinkovitost in varnost zdravila Ameluz za zdravljenje aktinične keratoze (AK) so ocenjevali pri 746 bolnikih, vključenih v klinična preskušanja. V klinični fazi III je bilo z zdravilom Ameluz skupaj zdravljenih 486 bolnikov. Vsi bolniki so imeli najmanj štiri blagih do zmernih lezij aktinične keratoze. Priprava mesta nanosa in trajanje inkubacijske dobe sta opisana v poglavju 4.2. Če 12 tednov po prvem zdravljenju lezije ali polja kancerizacije niso popolnoma izginili, so jih na enak način zdravili še enkrat.

#### A) Fotodinamično zdravljenje z rdečo svetlobo za AK obraza in lasišča

V študiji ALA-AK-CT002, randomiziranem kliničnem preskušanju s slepim opazovalcem, v katerem je sodelovalo 571 bolnikov z AK in v nadaljnjem spremljanju v obdobju od šest do dvanajst mesecev so preverjali enakovrednost fotodinamičnega zdravljenja z zdravilom Ameluz z zdravilom z dovoljenjem za promet v obliki kreme, ki vsebuje 16 % metil-aminolevulinata (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoat]) in superiornost zdravila Ameluz v primerjavi s placebom. Vir rdeče luči je bila svetilka ozkega svetlobnega spektra (Aktilite CL 128 ali Omnilux PDT) ali svetilka s širšim in kontinuiranim svetlobnim spektrom (Waldmann PDT 1200 L ali Hydrosun Photodyn 505 ali 750). Primarna končna točka je bila popolna odstranitev lezij pri bolnikih 12 tednov po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju. Zdravilo Ameluz (78,2 %) je bilo bistveno učinkovitejše, kot sta bila MAL (64,2 %, [97,5-odstotni interval zaupanja: 5,9; ∞]) in placebo (17,1 %, [95-odstotni interval zaupanja: 51,2; 71,0]). Skupna stopnja odstranitve lezij je bila pri zdravilu Ameluz (90,4 %) v primerjavi z MAL (83,2 %) in s placebom (37,1 %) višja. Stopnja odstranitve lezij in zmožnost prenašanja zdravljenja sta bili odvisni od vira osvetlitve. V spodnji preglednici so predstavljeni učinkovitost in neželeni učinki v obliki prehodne bolečine in eritema, ki sta se pojavila na mestu nanosa med fotodinamičnim zdravljenjem z različnimi viri svetlobe:

Preglednica 2a: učinkovitost in neželeni učinki (v obliki prehodne bolečine in eritema), ki so se pojavili na mestu nanosa med fotodinamičnim zdravljenjem z različnimi viri svetlobe za zdravljenje AK v kliničnem preskušanju ALA-AK-CT002

Vir svetlobe	Zdravilo	Skupna stopnja odstranitve lezij pri bolnikih (%)	Eritem na mestu uporabe (%)			Bolečina na mestu uporabe (%)		
			blag	zmeren	hud	blaga	zmerna	huda
Ozki spekter	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Široki spekter	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klinično učinkovitost so ponovno ocenjevali na kontrolnih pregledih šest in dvanajst mesecev po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju. Stopnja ponovitve po 12 mesecih je bila pri zdravilu Ameluz nekoliko boljša (41,6 %, [95-odstotni interval zaupanja: 34,4; 49,1]) v primerjavi z MAL (44,8 %, [95 odstotni interval zaupanja: 36,8; 53,0]) in odvisna od spektra svetlobe, ki se je uporabila za osvetlitev, pri čemer so bili rezultati pri svetilkah z ozkim spektrom boljši. Pred sprejetjem odločitve o



izvedbi fotodinamičnega zdravljenja je treba upoštevati dejstvo, da je bila verjetnost, da bo bolnik 12 mesecev po zadnjem zdravljenju očiščen, 53,1- ali 47,2-odstotna pri zdravljenju z zdravilom Ameluz ter 40,8- ali 36,3-odstotna pri zdravljenju z MAL s svetilkami ozkega spektra oziroma s svetilkami vseh vrst. Verjetnost, da bodo bolniki, ki so jih zdravili z zdravilom Ameluz, potrebovali samo eno zdravljenje in bodo 12 mesecev po fotodinamičnem zdravljenju povsem očiščeni, je bila 32,3-odstotna, pri bolnikih, ki so se zdravili z MAL, pa je bila ta verjetnost v povprečju 22,4-odstotna pri uporabi vseh svetilk.

Kozmetični izid, ocenjen 12 tednov po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju (pri čemer je izključena osnovna vsota 0), je bil ovrednoten kot: zelo dober ali dober pri 43,1 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Ameluz, 45,2 % v skupini z MAL in 36,4 % v skupini s placebo ter nezadovoljiv ali neustrezen pri 7,9 %, 8,1 % oziroma 18,2 % bolnikov.

Zdravilo Ameluz so primerjali tudi s placebo v študiji ALA-AK-CT003, randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 122 bolnikov z AK. Vir rdeče svetlobe je zagotovil bodisi ozek spekter z valovno dolžino okoli 630 nm in odmerkom svetlobe 37 J/cm<sup>2</sup> (Aktilite CL 128) bodisi širši in kontinuirani spekter z valovno dolžino v razponu od 570 do 670 nm in odmerkom svetlobe 170 J/cm<sup>2</sup> (Photodyn 750). Primarna končna točka je bila popolna odstranitev lezij bolnikov 12 tednov po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju. Fotodinamično zdravljenje z zdravilom Ameluz (66,3 %) je bilo bistveno učinkovitejše kot zdravljenje s placebo (12,5 %, p < 0,0001). Skupna stopnja odstranitve lezij je bila pri zdravljenju z zdravilom Ameluz (81,1 %) večja kot pri placebo (20,9 %). Stopnja odstranitve lezij in zmožnost prenašanja zdravljenja sta bili odvisni od vira osvetlitve, pri čemer so bili rezultati boljši pri viru svetlobe ozkega spektra. Klinična učinkovitost se je v šest- in dvanajstmesečnem obdobju spremljanja po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju ohranila. Pred sprejetjem odločitve o izvedbi fotodinamičnega zdravljenja je treba upoštevati dejstvo, da je bila verjetnost, da bo bolnik 12 mesecev po zadnjem zdravljenju očiščen, 67,5- ali 46,8-odstotna pri zdravljenju z zdravilom Ameluz s svetilkami ozkega spektra oziroma s svetilkami vseh vrst. Verjetnost, da bolnik potrebuje samo eno zdravljenje z zdravilom Ameluz in ostane povsem čist tudi 12 mesecev kasneje, je bila povprečno 34,5-odstotna pri uporabi vseh vrst svetilk.

Preglednica 2b: učinkovitost in neželeni učinki (v obliki prehodne bolečine in eritema), ki so se pojavila na mestu nanosa med fotodinamičnim zdravljenjem z različnimi viri svetlobe za zdravljenje AK v kliničnem preskušanju ALA-AK-CT003

Vir svetlobe	Zdravilo	Skupna stopnja odstranitve lezij pri bolnikih (%)	Eritem na mestu uporabe (%)			Bolečina na mestu uporabe (%)		
			blag	zmeren	hud	blaga	zmerna	huda
Ozki spekter	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Široki spekter	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

V obeh študijah AK, ALA-AK-CT002 in -CT003, so bile stopnje odstranitve lezij večje po osvetlitvi z napravami s svetlobo ozkega spektra, vendar pa sta se pojavnost in intenzivnost motenj na mestu nanosa (npr. prehodna bolečina, eritem) povečali pri bolnikih, osvetljenih s temi napravami (glejte preglednico zgoraj in poglavje 4.8).

Kozmetični izid je bil ocenjen kot zelo dober ali dober pri 47,6 % bolnikov v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Ameluz, oziroma pri 25,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Nezadovoljiv ali neustrezen kozmetični izid je bil ugotovljen pri 3,8 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Ameluz, in pri 22,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Za polje kancerizacije je značilno območje kože, kjer je prisotnih več lezij AK in kjer se spodaj in okrog verjetno nahaja območje aktinične poškodbe (pojem, ki je poznan kot polje kancerizacije ali polje spremembe); obseg tega območja morda ni očiten z vizualnim ali fizičnim pregledom. V tretjem randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju ALA-AK-CT007, v katerega je bilo vključenih 87 bolnikov, so zdravilo Ameluz in placebo primerjali na celotnih poljih zdravljenja (polje kancerizacije), ki so vsebovala 4 do 8 lezij AK na polju s površino največ 20 cm<sup>2</sup>. Uporabili so vir

rdeče svetlobe ozkega spektra z valovno dolžino okoli 635 nm in odmerkom svetlobe 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Zdravilo Ameluz je bilo superiorno v primerjavi s placebom glede na stopnje popolnega izginotja (90,9 % za zdravilo Ameluz v primerjavi z 21,9 % za placebo; p < 0,0001) in stopnje popolnega izginotja lezij (94,3 % v primerjavi z 32,9 %; p < 0,0001), pri nadzoru po 12 tednih po zadnji PDT. Pri 96,9 % bolnikih z AK na obrazu ali čelu so izginile vse lezije, pri 81,8 % bolnikov z AK na lasišču so izginile popolnoma. Pri zdravljenju z zdravilom Ameluz je izginilo 99,1 % blagih lezij v primerjavi z 49,2 % pri placebu in 91,7 % zmernih lezij v primerjavi s 24,1 % pri placebu. Po le eni PDT je bilo popolno izginotje pri bolnikih 61,8 % v primerjavi z 9,4 % za placebo in kompletno izginotje lezij pri 84,2 % za zdravilo Ameluz v primerjavi z 22,0 % za placebo.

Klinična učinkovitost se je ohranila v obdobju spremljanja 6 in 12 mesecev po PDT. Po zdravljenju z zdravilom Ameluz se je ponovno pojavilo 6,2 % lezij po 6 ter dodatna 2,9 % po 12 mesecih (placebo: 1,9 % po 6 in dodatnih 0 % po 12 mesecih). Stopnje ponovnega pojava pri bolnikih so bile po 6 mesecih za zdravilo Ameluz 24,5 % in 14,3 % za placebo in po 12 mesecih dodatnih 12,2 % za zdravilo Ameluz in 0 % za placebo.

Polje zdravljenja, uporabljeno v tej študiji, je omogočalo oceno sprememb kakovosti kože ob izhodišču in 6 ter 12 mesecev po zadnji PDT glede na resnost. Odstotek bolnikov s prizadetostjo kože pred PDT in ter 12 mesecev po PDT je naveden v spodnji preglednici. Vsi parametri kakovosti kože zdravljenega predela so se stalno izboljševali do časovne točke 12-mesečnega spremljanja.

Preglednica 3a: Parametri kakovosti kože zdravljenega predela med 12-mesečnim spremljanjem (ALA-AK-CT007)

Tip prizadetosti kože	Resnost	Zdravilo AMELUZ		Placebo	
		Pred PDT (%)	12 mesecev po PDT (%)	Pred PDT (%)	12 mesecev po PDT (%)
Hrapavost/suhost/luskavost	Brez	15	72	11	58
	Blaga	50	26	56	35
	Zmerna/resna	35	2	33	8
Hiperpigmentacija	Brez	41	76	30	62
	Blaga	52	24	59	35
	Zmerna/resna	7	0	11	4
Hipopigmentacija	Brez	54	89	52	69
	Blaga	43	11	44	27
	Zmerna/resna	4	0	4	4
Lisasta ali nepravilna pigmentacija	Brez	52	82	48	73
	Blaga	44	17	41	15
	Zmerna/resna	4	2	11	12
Brazgotinjenje	Brez	74	93	74	89
	Blaga	22	7	22	12
	Zmerna/resna	4	0	4	0
Atrofija	Brez	69	96	70	92
	Blaga	30	4	30	8
	Zmerna/resna	2	0	0	0

#### B) Fotodinamično zdravljenje z rdečo svetlobo za AK na predelih trupu, vratu in okončinah

V kliničnem preskušanju ALA-AK-CT010 so učinkovitost zdravila Ameluz pri zdravljenju AK na drugih predelih telesa (okončinah, trupu in vratu) primerjali z zdravljenjem s placebom v randomiziranem, dvojno slepem intra-individualnem kliničnem preskušanju III. faze, v katerem so primerjali 50 bolnikov s 4–10 mesti z AK na nasprotnih straneh okončin in/ali trupa/vratu. Uporabili so vir rdeče svetlobe ozkega spektra z valovno dolžino okoli 635 nm in odmerkom svetlobe 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Primarni cilj študije je bil skupna odstranitev lezij 12 tednov po zadnjem

fotodinamičnem zdravljenju. Zdravilo Ameluz je bilo superiorno v primerjavi s placebom glede na povprečne stopnje popolnega izginotja lezij (86,0 % v primerjavi z 32,9 %) in stopnje popolnega izginotja (67,3 % za zdravilo Ameluz v primerjavi z 12,2 % za placebo) pri preverjanju po 12 tednih po zadnjem PDT, medtem ko je bila stopnja lezij, ki so popolnoma izginile po oceni raziskovalca in hkrati izginile glede na histopatološko preiskavo biopsijskih vzorcev, nižja v obeh skupinah: 70,2 % v skupini z zdravilom Ameluz in 19,1 % v skupini s placebom.

### C) Fotodinamično zdravljenje z uporabo naravne dnevne svetlobe za AK obraza ali lasišča

Učinkovitost zdravila Ameluz v kombinaciji s PDT z uporabo naravne dnevne svetlobe je bila preskušena v randomiziranem intra-individualnem kliničnem preskušanju s slepim opazovalcem, faze III (ALA-AK-CT009), v katerega je bilo vključenih 52 bolnikov s 3–9 mesti z AK na vsaki strani obraza in/ali na lasišču. Zdravilo Ameluz je bilo preskušeno za enakovrednost s kremo, ki vsebuje 16 % metil-aminolevulinat (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoat]), ki je komercialno registrirana za PDT z uporabo naravne dnevne svetlobe. Vsako stran obraza/lasišče so zdravili z enim izmed teh dveh izdelkov. PDT z uporabo naravne dnevne svetlobe so izvajali na prostem, 2 neprekinjeni uri na polni dnevni svetlobi. Ob sončnih dneh je bilo dovoljeno zavetje v senci, v kolikor bolniku ni bilo udobno na neposredni sončni svetlobi. Čas deževnih obdobji ali čas, ki so ga bolniki preživel v zaprtih prostorih, so nadomestili s podaljšanjem izpostavljenosti na prostem. V nekaterih delih Evrope je med zimskimi meseci naravna dnevna svetloba lahko nezadostna za zdravljenje z zdravilom Ameluz z uporabo dnevne svetlobe. Fotodinamično zdravljenje z zdravilom Ameluz z uporabo naravne dnevne svetlobe je v južni Evropi mogoče vse leto, v srednji Evropi od februarja do oktobra, v severni Evropi pa od marca do oktobra.

Stopnja popolnega očistka lezij za zdravilo Ameluz v kombinaciji z enkratno uporabo PDT z naravno dnevno svetlobo je bila 79,8 %, v primerjavi s 76,5 % za MAL v obliki kreme. Študija je pokazala enakovrednost zdravila Ameluz v primerjavi z MAL v obliki kreme [nižja 97,5 % - meja zaupanja 0,0]. Neželjeni učinki in prenašanje so bili primerljivi pri obeh zdravljenjih. Klinično učinkovitost so ponovno ocenjevali na kontrolnih pregledih 6 in 12 mesecev po zadnjem PDT z naravno dnevno svetlobo. Povprečne stopnje ponovitve lezij po 12 mesecih so bile pri zdravilu Ameluz številčno nižje (19,5 %) v primerjavi z MAL (31,2 %).

Preglednica 3b: Skupna odstranitev lezij (odstotek popolnoma odstranjenih posameznih lezij) v kliničnem preskušanju ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Povprečna vrednost ± SD (%)	N	MAL Povprečna vrednost ± SD (%)	Nižja 97,5 % Meja zaupanja	P- vrednost
PPS – enakovrednost	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – superiornost	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

### Zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma (BCC- basal cell carcinoma ):

Učinkovitost in varnost zdravila Ameluz za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma (BCC) debeline < 2 mm so ocenili pri 281 bolnikih, vključenih v klinično preskušanje faze III (ALA-BCC-CT008). V tej študiji je bilo z zdravilom Ameluz skupaj zdravljenih 138 bolnikov. Vsi bolniki so imeli 1 do 3 lezije BCC na obrazu ali čelu, plešastem lasišču, okončinah in/ali vratu/trupu. V tej študiji se je fotodinamično zdravljenje z zdravilom Ameluz pokazalo za enakovredno z zdravilom v obliki kreme, ki vsebuje 16 % metil-aminolevulinata (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoat]). Uporabili so vir rdeče svetlobe ozkega spektra z valovno dolžino okoli 635 nm in odmerkom svetlobe 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Cilj študije je bila popolna odstranitev lezij pri bolnikih 12 tednov po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju

Stopnja popolne odstranitve lezij za zdravilo Ameluz je bila 93,4 % v primerjavi z 91,8 % za MAL v obliki kreme. Študija je pokazala enakovrednost zdravila Ameluz v primerjavi z MAL v obliki kreme [97,5 %-interval zaupanja -6,5]. Z zdravilom Ameluz je izginilo 94,6 % lezij BCC, z MAL pa 92,9 %. Pri nodularni BCC je z zdravilom Ameluz izginilo 89,3 % lezij, z MAL pa 78,6 %. Neželjeni učinki in prenašanje zdravljenja so bili pri obeh zdravljenjih primerljivi.

Klinično učinkovitost so ponovno ocenili ob obiskih v nadaljnjem spremljanju po 6 in 12 mesecih po zadnjem fotodinamičnem zdravljenju. Stopnje ponovnega pojava pri bolnikih so bile po 6 in 12 mesecih 2,9 % in 6,7 % za zdravilo Ameluz oz. 4,3 % in 8,2 % za MAL.

Preglednica 4: Učinkovitost PDT za zdravljenje BCC za vse bolnike in izbrane podskupine v kliničnem preskušanju ALA-BCC-CT008

	Zdravilo Ameluz Število bolnikov n (%)	Zdravilo Ameluz Popolna odstranitev pri bolniku n (%)	Zdravilo Ameluz Popolna odstranitev lezij n (%)	MAL Število bolnikov n (%)	MAL Popolna odstranitev pri bolniku n (%)	MAL Ameluz Popolna odstranitev lezij n (%)
Skupaj	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Podskupine:						
bolniki z več kot 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	se ne uporablja	16 (14,5)	14/16 (87,5)	se ne uporablja
površinsko (samo)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
nodularno (samo)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
drugo (vključno z mešanim p/nBCC)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
debelina > 1 mm	se ne uporablja	se ne uporablja	8/11 (72,7)	se ne uporablja	se ne uporablja	8/12 (66,7)
BCC na glavi (samo)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC na trupu (samo)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Porazdelitev bolnikov v podskupinah je bila podobna za obe zdravili in predstavlja porazdelitev v splošni populaciji, pri čemer je več kot 70 % BCC na predelu glave/trupa. BCC na tem predelu je večinoma površinskega podtipa. Sklepamo lahko, da je kljub premajhnim velikostim podskupin za pomembna sklepanja o posamičnih skupinah, porazdelitev obeh zdravil v vsakokratne podskupine zelo podobna. Zato se ne zdi verodostojno, da bi lahko to negativno vplivalo na trditev o enakovrednosti cilja študije ali splošnih trendov, ki so jih opazili v vseh podskupinah.

V kliničnem preskušanju, zasnovanem za preučevanje možnosti ALA za senzibilizacijo pri 216 zdravih osebah, se je pri 13 osebah (6 %) razvil alergijski kontaktni dermatitis po stalni 21-dnevni izpostavljenosti z odmerki ALA, ki so bili višji od običajnih odmerkov pri zdravljenju AK. Alergijskega kontaktnega dermatitisa pod običajnimi pogoji zdravljenja niso opazili.

Resnost lezij aktinične keratoze se je ocenjevala v skladu z lestvico po Olsenu et al., 1991 (J Am Acad Dermatol, 1991; 24: 738–743):

Stopnja	Klinični opis stopnje resnosti
0 brez	ni lezij aktinične keratoze, niso vidne niti otipljive
1 blaga	ploščati, rožnati madeži brez znakov hiperkeratoze in eritema, rahlo se občutijo, pri aktinični keratozi so bolj otipljivi kot vidni
2 zmerna	rožnate do rdečkaste papule in eritematozni plak s hiperkeratozno površino, zmerno odebeljena aktinična keratoza, ki se opazi in občuti
3 huda	zelo odebeljena in/ali očitna aktinična keratoza

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ameluz za vse podskupine pediatrične populacije pri aktinični keratozi. Za bazalnocelični karcinom obstaja opustitev za razred (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Z zdravilom Ameluz, ki je vsebovalo radioaktivno označeno 5-aminolevulinsko kislino (ALA), so preučevali dermalno absorpcijo v človeško kožo *in vitro*. Po 24 urah je bila povprečna skupna absorpcija (vključno s kopičenjem v povrhnjici) skozi človeško kožo 0,2 % uporabljenega odmerka. Ustrezne študije na človeški koži z lezijami aktinične keratoze in/ali hrapavo površino niso bile izvedene.

### Porazdelitev

V fazi II kliničnega preskušanja so izmerili ravni 5-aminolevulinske kisline in protoporfirina IX v serumu in ALA v urinu, in sicer pred uporabo zdravila Ameluz pri fotodinamičnem zdravljenju ter 3 ure in 24 ur po njem. Nobena raven po odmerjanju v primerjavi z naravno prisotnimi ravnmi pred odmerjanju ni bila povečana, kar kaže na odsotnost pomembne sistemske absorpcije po topikalni uporabi.

Študijo FK pri največji uporabi so izvedli pri 12 bolnikih, ki so imeli na obrazu ali čelu vsaj 10 blagih do zmernih AK. Z zasnovano fiksne zaporedja in obdobjem izpiranja 7 dni so nanegli celotno tubo placeba in zdravila Ameluz, ki mu je sledila PDT, da bi ocenili izhodiščne in od zdravila Ameluz odvisne koncentracije ALA in PpIX v plazmi. Pri večini bolnikov so opazili do 2,5-kratno povečanje osnovnih koncentracij ALA v plazmi v prvih 3 urah po nanosu zdravila Ameluz, kar je še vedno v normalnem razponu predhodno poročanih in objavljenih endogenih koncentracij ALA. Koncentracije presnovka PpIX v plazmi so bile na splošno nizke pri vseh bolnikih in pri nobenem od bolnikov niso opazili očitnega povečanja koncentracij PpIX v plazmi po nanosu zdravila Ameluz.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij dermalne toksičnosti in študij toksičnosti iz literature pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in reproduktivne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti z ALA niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

ksantanski gumi  
sojin fosfatidilholin  
polisorbat 80  
srednjeveržni trigliceridi  
izopropilalkohol  
natrijev hidrogefosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
propilenglikol  
natrijev benzoat (E211)  
prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta tuba: 24 mesecev

Po prvem odprtju: 12 tednov

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnik shranjujte tesno zaprt.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena škatla vsebuje eno aluminijasto tubo z notranjim zaščitnim fenol-epoksi lakom, zaporko iz lateksa in navojnim pokrovčkom iz polietilena visoke gostote. Ena tuba vsebuje 2 g gela.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vsaka svetilka se mora uporabljati v skladu s priročnikom za uporabo. Uporabljajo se lahko samo svetilke z oznako CE, ki so opremljene s potrebnimi filtri in/ali odsevnimi ogledali za zmanjšanje izpostavljenosti toploti, modri svetlobi (samo za PDT z rdečo svetlobo) in ultravijoličnemu (UV) sevanju. Pred uporabo določenega vira svetlobe morate preveriti tehnične specifikacije naprave in zagotoviti, da so izpolnjene zahteve za želeni spekter svetlobe. Tako bolnik kot zdravstveno osebje, ki izvaja fotodinamično zdravljenje, morajo upoštevati vsa varnostna navodila, priložena uporabljenemu viru svetlobe. Med osvetlitvijo morajo bolnik in zdravstveno osebje nositi ustrezna zaščitna očala za PDT z rdečo svetlobo in, če je priporočeno, za PDT z umetno dnevno svetlobo. Zdrave kože okrog lezij pri zdravljenju ni treba zaščititi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Nemčija  
tel.: +49-214-87632-66  
faks: +49-214-87632-90  
e-pošta: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/740/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. december 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 21. november 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ameluz 78 mg/g gel  
5-aminolevulinska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En gram vsebuje 78 mg 5-aminolevulinske kisline (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ksantanski gumi, sojin fosfatidilholin, polisorbat 80, srednjeveržni trigliceridi, izopropil alkohol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, natrijev benzoat (E211), prečiščena voda. Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 g

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Dermalna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zavrzite 12 tedne po prvem odprtju.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Po prvem odprtju tubo shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/740/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Dvodimenzionalna črna koda z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC {številka} [koda zdravila]

SN {številka} [serijska številka]

NN {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**TUBA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Ameluz 78 mg/g gel  
5-aminolevulinska kislina  
Dermalna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2 g

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ameluz 78 mg/g gel 5-aminolevulinska kislina

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ameluz in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ameluz
3. Kako uporabljati zdravilo Ameluz
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ameluz
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Ameluz in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ameluz vsebuje učinkovino 5-aminolevulinsko kislino. Uporablja se za **zdravljenje**:

- rahlo otipljivih do zmerno debelih **aktiničnih keratoz** ali celotnih poljih, prizadetih zaradi aktiničnih keratoz pri odraslih. Aktinične keratoze so določene spremembe na zunanji plasti kože, ki lahko povzročijo kožnega raka.
- površinskega in/ali **nodularnega bazalnoceličnega karcinoma**, neprimerne za kirurško zdravljenje zaradi možne, z zdravljenjem povezane obolevnosti in/ali slabega kozmetičnega izida pri odraslih. Bazalnocelični karcinom je kožni rak, ki lahko povzroča rdečkaste, luskinaste zaplate ali eno ali več majhnih bulic, ki hitro krvavijo in se ne zacelijo.

Po nanosu se učinkovina **zdravila Ameluz spremeni** v fotoaktivno snov, ki se kopiči v prizadetih celicah. Osvetlitev s primerno svetlobo proizvaja reaktivne molekule kisika, ki delujejo proti ciljnim celicam. To zdravljenje se imenuje fotodinamično zdravljenje (PDT- photodynamic therapy).

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ameluz

##### Ne uporabljajte zdravila Ameluz:

- če ste **alergični** na
  - 5-aminolevulinsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
  - fotoaktivne snovi, imenovane porfirini
  - sojo ali arašide
- če imate obolenje, pri katerem je okvarjeno tvorjenje rdečega krvnega pigmenta, imenovano **porfirija**
- če imate **druga kožna obolenja**, ki jih povzroča ali poslabša izpostavljenost svetlobi

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ameluz se posvetujte z zdravnikom.

- V zelo redkih primerih lahko fotodinamično zdravljenje poveča tveganje razvojačasne izgube spomina.
- Uporaba zdravila Ameluz ni priporočljiva, če uporabljate imunosupresive.
- Izogibajte se nanosu zdravila Ameluz



- na krvaveče lezije,
- v oči ali na sluznice,
- na dele kože, prizadete zaradi drugih bolezni, ali na tetovaže, saj lahko to ovira uspeh in oceno zdravljenja.
- Intenzivna priprava lezije (npr. kemični piling, ki mu sledi obdelava z ablativnim laserjem) lahko povzroči povečano bolečino med PDT.
- Pred zdravljenjem prekinite morebitno zdravljenje z UV-žarki.
- Zdravljenih lezij in kože okrog njih ne izpostavljajte soncu približno 48 ur po zdravljenju.

### Otroci in mladostniki

Aktinične keratoze in bazalnocelični karcinomi se pri otrocih in mladostnikih ne pojavljajo, razen v zelo redkih primerih.

### Druga zdravila in zdravilo Ameluz

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika, če uporabljate zdravila, ki povečujejo alergijske ali druge škodljive reakcije po izpostavljanju svetlobi, kot so

- **šentjanževka** ali pripravki iz nje: zdravila za zdravljenje depresije
- **grizeofulvin**: zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb
- **zdravila za povečanje izločanja vode** skozi ledvice z učinkovinami, katerih imena se večinoma končajo s „tiazid“ ali „tizid“, kot je hidroklorotiazid
- nekatera **zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni**, kot so glibenklamid, glimepirid
- **zdravila za zdravljenje psihičnih bolezni, siljenja na bruhanje ali bruhanja** z učinkovino, katere ime se večinoma konča z „azin“, kot je fenotiazin
- **zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb** z učinkovino, katere ime se začne s „sulfa“ ali se konča z „oksacin“ ali „ciklin“, kot je tetraciklin

### Nosečnost in dojenje

Zaradi nezadostnega znanja uporaba zdravila Ameluz pri nosečnicah ni priporočljiva.

Po nanosu zdravila Ameluz je treba za 12 ur prekiniti dojenje.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ameluz nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### Zdravilo Ameluz vsebuje

- 2,4 mg natrijevega benzoata (E211) v enem gramu gela. Natrijev benzoat lahko povzroči lokalno draženje.
- sojin fosfatidilholin: če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila.
- propilenglikol: lahko povzroča draženje kože.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Ameluz

Zdravilo Ameluz se uporablja samo na koži. Zdravljenje vključuje nanos zdravila Ameluz in izpostavljenost svetlobi. V okviru enega zdravljenja se lahko zdravi ena ali več lezij hkrati ali celotno polje zdravljenja. Vir svetlobe za zdravljenje lezij ali polj aktinične keratoze je lahko dnevna svetloba (naravna ali umetna) ali posebna svetilka z rdečo svetlobo. Vaš zdravnik bo določil, katera možnost zdravljenja bo uporabljena, odvisno od vaših lezij.

Vir svetlobe za PDT-zdravljenje aktinične keratoze na predelih telesa, trupa, vratu in okončin ter bazalnoceličnega karcinoma mora biti vedno svetilka z rdečo svetlobo.

## **Zdravljenje polj ali lezij aktinične keratoze in bazalnoceličnega karcinoma z uporabo svetilke z rdečo svetlobo**

Pri uporabi zdravila Ameluz s svetilko z rdečo svetlobo sta potrebna specifična oprema in poznavanje fotodinamičnega zdravljenja. Zato se to zdravljenje izvaja v zdravstveni ambulanti.

### Priprava lezij

Predel nanosa je treba obrisati z bombažno blazinico, navlaženo z alkoholom, za razmastitev kože. Previdno odstranite luske in kraste in površine vseh lezij nežno podrgnite, da postanejo hrapave. Paziti je treba, da ne pride do krvavitve.

### Nanašanje gela

Zdravilo Ameluz se nanese tako, da tvori približno 1 mm debel sloj na celotni površini lezij ali polj in približno 5 mm okoli njih, s prsti, zaščitnimi z rokavico, ali z lopatico. Nanašajte vsaj 1 cm od oči in sluznic. Če pride do stika z njimi, sperite z vodo. Počakajte, da se gel suši okoli 10 minut, in nato na mesto zdravljenja namestite povoj, ki ne prepušča svetlobe. Povoj odstranite po treh urah. Obrišite preostanek gela.

### Osvetlitev z uporabo svetilke z rdečo svetlobo

Po čiščenju se celotno zdravljeno območje osvetli z uporabo vira rdeče svetlobe. Učinkovitost in neželeni učinki, kot so prehodna bolečina, so odvisni od uporabljenega vira svetlobe. Bolniki in zdravstveni delavci morajo med zdravljenjem upoštevati varnostna navodila, ki so priložena uporabljenemu viru svetlobe. Med osvetlitvijo morajo vsi uporabljati primerna zaščitna očala. Zaščita zdrave, nezdravljene kože ni potrebna.

## **Zdravljenje lezij in polj z aktinično keratozo na obrazu in lasišču z naravno dnevno svetlobo**

### Pomembni napotki pred zdravljenjem

Zdravljenje z naravno dnevno svetlobo uporabite samo, če so pogoji primerni za udobno počutje na prostem dve uri (pri temperaturah > 10 °C). Če je vreme deževno ali bo verjetno postalo deževno, zdravljenja z uporabo naravne dnevne svetlobe ne uporabljajte.

### Priprava lezij

15 min pred obdelavo lezije nanesite sredstvo za zaščito kože, ki je izpostavljena soncu, pred UV-žarki. Uporabljajte samo sredstva za zaščito pred UV-žarki s kemičnimi filtri in zaščitnim faktorjem 30 ali več. Ne uporabljajte sredstev za zaščito pred UV-žarki s fizičnimi filtri, kot sta titanov dioksid in cinkov oksid, ki zavirajo absorpcijo svetlobe in zato lahko vplivajo na učinkovitost. Področje nanosa natančno obrišite z bombažno blazinico, namočeno v alkohol, za razmastitev kože. Kožo, ki se lušči, in kraste previdno odstranite in nežno podrgnite vse površine lezije. Pazite, da preprečite krvavitve.

### Nanašanje gela

Zdravilo Ameluz s prsti, zaščitnimi z rokavico, ali z lopatico nanesite na celotno površino lezij ali celoten predel ter približno 5 mm okoli njega. Izogibati se je treba morebitnemu stiku z očmi in sluznicami, pri čemer ohranite razdaljo najmanj 1 cm. V kolikor pride do stika, spirajte z vodo. Uporaba povoja, ki ne prepušča svetlobe, ni potrebna. Gela ne obrišite med celotnim trajanjem zdravljenja z uporabo naravne dnevne svetlobe.

### Osvetlitev z uporabo naravne dnevne svetlobe za zdravljenje aktinične keratoze

Če so vremenski pogoji ustrezni (glejte zgoraj; Pomembni napotki pred zdravljenjem), pojdite ven 30 minut po nanosu gela in ostanite na polni dnevni svetlobi 2 neprekinjeni uri. V vročem vremenu se lahko umaknete v senco. Prekinitev časa na prostem morate nadomestiti z daljšim časom osvetlitve. Po dvourni izpostavljenosti svetlobi sperite preostali gel.

## **Zdravljenje lezij in polj z aktinično keratozo na obrazu in lasišču z uporabo svetilke z umetno dnevno svetlobo**

Pri uporabi zdravila Ameluz s svetilko z umetno dnevno svetlobo sta potrebna specifična oprema in poznavanje fotodinamičnega zdravljenja. Zato se to zdravljenje izvaja v zdravstveni ambulanti.

### Priprava lezij

Predel nanosa je treba obrisati z bombažno blazinico, navlaženo z alkoholom, za razmastitev kože. Previdno odstranite luske in kraste in površine vseh lezij nežno podrgnite, da postanejo hrapave. Paziti je treba, da ne pride do krvavitve.

### Nanašanje gela

Zdravilo Ameluz je treba s prsti, zaščiteni s rokavico, ali z lopatico v tankem sloju nanesti na celotno površino lezij ali celotno polje ter približno 5 mm okoliškega območja. Ohraniti je treba razdaljo vsaj 1 cm od oči in sluznic. Če pride do stika z njimi, sperite z vodo.

### Inkubacija in osvetlitev z uporabo svetilke z umetno dnevno svetlobo

Po nanosu naj bo skupni čas zdravljenja (vključno z inkubacijo in osvetlitvijo) 2 uri in naj ne presega 2,5 ure. Z osvetlitvijo je treba začeti od 0,5 do 1 ure po nanosu gela. Okluzivni povoj med inkubacijo ni potreben. Po želji ga lahko uporabite, vendar ga je treba odstraniti najkasneje pred osvetlitvijo. Tako bolniki kot tudi zdravstveni delavci morajo upoštevati vsa varnostna navodila za vir svetlobe med zdravljenjem. Zdrave kože pri zdravljenju ni treba zaščititi. Po izpostavljenosti svetlobi preostanek gela obrišite.

### **Število zdravljenj**

- Za lezije in polja aktinične keratoze je potrebno eno zdravljenje.
- Za zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma sta potrebni dve zdravljenji z enotedenskim intervalom med njima.

Zdravljene lezije je treba oceniti tri mesece po zdravljenju. Zdravnik bo presodil, kako dobro se je posamezna kožna lezija odzvala, in morda bo tokrat zdravljenje treba ponoviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki na mestu nanosa gela se pojavijo pri okoli 9 od 10 bolnikov in kažejo, da se prizadete celice odzivajo na zdravljenje.

Neželeni učinki so na splošno blagi ali zmerni in se običajno pojavijo med osvetlitvijo ali en dan do štiri dni kasneje. V nekaterih primerih lahko trajajo tudi en teden ali dva ali celo dlje. V redkih primerih je lahko zaradi neželenih učinkov, npr. bolečine, potrebna prekinitev ali prenehanje osvetljevanja. Po daljšem obdobju je rezultat zdravljenja z zdravilom Ameluz pogosto stalno izboljšanje parametrov kakovosti kože.

Po uporabi zdravila Ameluz s svetilko z rdečo svetlobo so poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih. Študija o zdravilu Ameluz z uporabo naravne ali umetne dnevne svetlobe je pokazala podobne neželene učinke, vendar (zlasti pri bolečini) v manj intenzivni obliki. Nekatere reakcije na mestu uporabe so opazili pred uporabo svetlobe.

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- reakcije na mestu uporabe
  - pordečitev kože
  - bolečina (vključno s sklenjem)

- draženje
- srbenje
- otekanje tkiva, ki ga povzroča odvečna tekočina
- krastavost
- luščenje kože
- zatrdline
- neobičajni občutek, kot je zbadanje, mravljinčenje ali otrplost

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- reakcije na mestu uporabe
  - mehurčki
  - izcedek
  - odrgnine
  - druge reakcije
  - neugodje
  - povečana občutljivost na bolečino
  - krvavenje
  - občutek toplote
- glavobol

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- reakcije na mestu uporabe
  - sprememba barve
  - gnojni mehurčki na koži (pastule)
  - razjeda
  - oteklina
  - vnetje
  - ekcem s pustulami
  - alergijska reakcija<sup>1</sup>
- mehurji
- suha koža
- otekanje vek zaradi odvečne tekočine, zamegljeni vid ali okvara vida
- neprijeten, neobičajen občutek za otip
- mrzlica
- občutek vročine, zvišana telesna temperatura, vročinski obliv
- začasna izguba spomina<sup>1</sup>
- 
- bolečina
- živčnost
- izcedek iz rane
- utrujenost
- izpuščaj, rdeči ali vijolični madeži na telesu
- razjeda
- oteklina
- napetost kože

<sup>1</sup>Podatki iz obdobja trženja

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Ameluz

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnik shranjujte tesno zaprt. Tube zavržite 12 tednov po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ameluz

- Učinkovina je 5-aminolevulinska kislina.  
1 g zdravila Ameluz vsebuje 78 mg 5-aminolevulinske kisline (v obliki klorida).
- Druge pomožne snovi so:  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat, izopropilalkohol, polisorbit 80, propilenglikol, prečiščena voda, natrijev benzoat (E211), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, sojin fosfatidilholin, srednjeveržni trigliceridi, ksantanski gumi. Glejte poglavje 2.

### Izgled zdravila Ameluz in vsebina pakiranja

Zdravilo Ameluz je belo rumenkast gel.

Ena škatla vsebuje eno aluminijasto tubo z 2 g gela in je zaprta s polietilenskim navojnim pokrovčkom.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Nemčija  
Tel.: +49 214 87632 66, faks: +49 214 87632 90  
E-pošta: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

### Proizvajalec

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Nemčija  
Tel.: +49 214 87632 66, faks: +49 214 87632 90  
E-pošta: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

Biofrontera Pharma GmbH  
Германия  
Тел.: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Česká republika**

Biofrontera Pharma GmbH  
Německo  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Danmark**

Galenica AB  
Sverige  
Tlf: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Deutschland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Eesti**

Biofrontera Pharma GmbH  
Saksamaa  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Ελλάδα**

Biofrontera Pharma GmbH  
Γερμανία  
Τηλ: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**España**

Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España  
Tel: 900 974943  
[ameluz-es@biofrontera.com](mailto:ameluz-es@biofrontera.com)

**France**

Biofrontera Pharma GmbH  
Allemagne  
Tél: 0800 904642  
[ameluz-fr@biofrontera.com](mailto:ameluz-fr@biofrontera.com)

**Hrvatska**

Biofrontera Pharma GmbH  
Njemačka  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Ireland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germany  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Ísland**

Galenica AB  
Svíþjóð  
Sími: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Italia**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germania  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Κύπρος**

Biofrontera Pharma GmbH  
Γερμανία  
Τηλ: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Latvija**

Biofrontera Pharma GmbH  
Vācija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Lietuva**

Biofrontera Pharma GmbH  
Vokietija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Biofrontera Pharma GmbH  
Allemagne / Deutschland  
Tél/Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Magyarország**

Biofrontera Pharma GmbH  
Németország  
Tel.: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Malta**

Biofrontera Pharma GmbH  
Il-Ġermanja  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Nederland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Duitsland  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Norge**

Galenica AB  
Sverige  
Tlf: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Österreich**

Pelpharma Handels GmbH  
Tel: +43 2273 70 080  
[ameluz@pelpharma.at](mailto:ameluz@pelpharma.at)

**Polska**

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

**Portugal**

Biofrontera Pharma GmbH  
Alemanha  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**România**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germania  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Slovenija**

Biofrontera Pharma GmbH  
Nemčija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Slovenská republika**

Biofrontera Pharma GmbH  
Nemecko  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Suomi/Finland**

Galenica AB  
Ruotsi  
Puh/Tel: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Sverige**

Galenica AB  
Tfn: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germany  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.