

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ameluz 78 mg/g gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram (g) gela sadrži 78 mg 5-aminolevulinatne kiseline (u obliku klorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan gram gela sadrži 2,4 mg natrijevog benzoata (E211), 3 mg sojinog fosfatidilkolina i 10 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Bijeli do žućkasti gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje aktiničke keratoze blage do umjerene težine na licu i vlasištu (stupanj 1 do 2 po Olsenu; vidjeti dio 5.1) i područne zloćudne transformacije u odraslih.

Liječenje površinskog i/ili nodularnog bazocelularnog karcinoma nepogodnog za kirurško liječenje zbog mogućeg morbiditeta povezanog s liječenjem i/ili lošeg kozmetičkog ishoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Ameluz se smije primijeniti samo pod nadzorom liječnika, medicinske sestre ili drugog zdravstvenog radnika s iskustvom u primjeni fotodinamske terapije.

Doziranje u odraslih

Za liječenje aktiničke keratoze (AK), na jednu ili više lezija ili cijelo područje zloćudne transformacije (područja kože s više AK lezija okruženih zonom aktiničkog i suncem izazvanog oštećenja unutar ograničenog područja) fotodinamska terapija (danjim svjetlom ili izvorom crvene svjetlosti) primjenjuje se jednokratno. Lezije ili područja aktiničke keratoze ocjenjuju se tri mjeseca nakon liječenja. Liječene lezije ili područja na kojima se promjene nisu potpuno povukle nakon 3 mjeseca potrebno je ponovno liječiti.

Za liječenje bazocelularnog karcinoma (BCC), na jednu ili više lezija fotodinamska terapija pomoću izvora crvene svjetlosti primjenjuje se dva puta u vremenskom razmaku od približno jednog tjedna između terapija. Lezije bazocelularnog karcinoma ocjenjuju se tri mjeseca nakon zadnjeg liječenja. Liječene lezije koje se nisu potpuno povukle nakon 3 mjeseca potrebno je ponovno liječiti.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Ameluz u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ameluz je namijenjen za kutanu primjenu.

Liječenje AK-a, područja zloćudne transformacije i BCC-a pomoću izvora crvene svjetlosti:

- a) *Priprema lezija:* Prije primjene lijeka Ameluz potrebno je sve lezije pažljivo obrisati blazinicom natopljenom etanolom ili izopropanolom kako bi se odmastila koža. Potrebno je temeljito ukloniti ljuske i kraste i sve površine lezija nježno učiniti hrapavim. Treba paziti da se izbjegne krvarenje. Nodularne lezije bazocelularnog karcinoma često su prekrivene neoštećenim slojem epidermalnog keratina koji je potrebno ukloniti. Izloženo tumorsko tkivo potrebno je nježno ukloniti bez ikakvog pokušaja ekscizije izvan rubova tumora.
- b) *Nanošenje gela:* Ameluz treba nanijeti na područje lezije ili cijelo područje zloćudne transformacije od oko 20 cm², koristeći vrhove prstiju zaštićene rukavicom ili špatulu. Gel mora prekrivati lezije ili cijela područja i približno 5 mm okolnog područja slojem debljine oko 1 mm. Gel treba ostaviti da se osuši približno 10 minuta prije postavljanja laganog zavoj na mjesto liječenja. Nakon 3 sata inkubacije, zavoj treba skinuti, a ostatak gela obrisati. Gel se može nanijeti na zdravu kožu oko lezija, ali treba izbjegavati nanošenje blizu očiju, nosnica, usta, ušiju ili sluznica (na udaljenosti od 1 cm). Izravan kontakt lijeka Ameluz s očima ili sluznicama treba izbjegavati. U slučaju nehotičnog dodira, preporučuje se ispiranje vodom.
- c) *Osvjetljavanje:* Odmah nakon čišćenja lezija, cijelo se područje liječenja osvjetljava izvorom crvene svjetlosti bilo uskog spektra oko 630 nm i dozom svjetlosti od približno 37 J/cm² ili šireg i kontinuiranog spektra u rasponu od 570 i 670 nm s dozom svjetlosti 75 i 200 J/cm². Važno je osigurati primjenu ispravne doze svjetlosti. Doza svjetlosti određuje se čimbenicima kao što su veličina svjetlosnog polja, udaljenost između lampe i površine kože, te vrijeme osvjetljavanja. Ti se čimbenici razlikuju ovisno o tipu lampe. Primijenjena doza svjetlosti mora se pratiti ako je dostupan odgovarajući detektor. Tijekom osvjetljavanja lampa treba biti učvršćena na udaljenosti od površine kože kako je naznačeno u korisničkom priručniku. Za postizanje viših stopa čišćenja preporučuje se lampa uskog spektra. Može se razmotriti simptomatsko liječenje prolaznih nuspojava na mjestu primjene. Moguće je primijeniti širi i kontinuirani spektar ako bolesnik ne podnosi izvore svjetla uskog spektra (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Vidjeti također dio 6.6.

Liječenje AK-a i područja zloćudne transformacije pod danjim svjetlom:

- a) *Uvjeti koje treba uzeti u obzir prije liječenja:* Liječenje pod danjim svjetlom smije se primijeniti samo ako postoje prikladni uvjeti za ugodan boravak vani tijekom dva sata (uz temperature > 10 °C). Ako je vrijeme kišno ili će vjerojatno kišiti, liječenje pod danjim svjetlom ne smije se primijeniti.
- b) *Priprema lezija:* Preparat za zaštitu od sunca treba nanijeti 15 minuta prije predtretmana lezija radi zaštite kože izložene suncu. Smiju se koristiti samo preparati za zaštitu od sunca s kemijskim filtrima i faktorom SPF 30 ili višim. Ne smiju se koristiti preparati za zaštitu od sunca s fizikalnim filtrima poput titanijevog dioksida, cinkovog oksida, itd., jer inhibiraju apsorpciju svjetla pa stoga mogu utjecati na djelotvornost. Prije primjene lijeka Ameluz potrebno je sve lezije pažljivo obrisati blazinicom natopljenom etanolom ili izopropanolom kako bi se odmastila koža. Potrebno je temeljito ukloniti ljuske i kraste i sve površine lezija nježno učiniti hrapavim. Treba paziti da se izbjegne krvarenje.
- c) *Nanošenje gela:* Tanak sloj lijeka Ameluz treba nanijeti na područje lezije ili cijelo područje zloćudne transformacije vršcima prstiju zaštićenih rukavicom ili špatulom. Gel mora prekrivati lezije ili cijela područja i približno 5 mm okolnog područja. Nije potreban okluzivni zavoj. Gel se može nanijeti na zdravu kožu oko lezija, ali treba izbjegavati nanošenje blizu očiju, nosnica, usta, ušiju ili sluznica (na udaljenosti od 1 cm). Izravni kontakt lijeka Ameluz s očima ili sluznicama treba izbjegavati. U slučaju nehotičnog kontakta, preporučuje se isprati vodom. Gel se ne smije obrisati sve dok traje fotodinamska terapija dnevnim svjetlom.

- d) *Osvjetljavanje danjim svjetlom za liječenje AK-a*: Ako su uvjeti pogodni (vidjeti dio a. *Uvjeti koje treba uzeti u obzir prije liječenja*), bolesnici moraju izaći van unutar 30 minuta od nanošenja gela i ostati vani neprekidno 2 sata pod punim danjim svjetlom. Kad je vrijeme vruće, prihvatljivo je skloniti se u hlad. Prekid razdoblja provedenog vani treba kompenzirati duljim vremenom osvjetljavanja. Preostali gel ukloni se nakon završetka izlaganja svjetlu.

Lezije je potrebno ponovno ocijeniti nakon tri mjeseca, kada se mogu ponovo liječiti sve preostale lezije ili područja. Preporučuje se provjeriti odgovor lezija bazocelularnog karcinoma patohistološkim pregledom materijala uzetog biopsijom, ako se to smatra potrebnim. Nakon toga se preporučuje dugotrajno, pažljivo kliničko praćenje bazocelularnog karcinoma, s patohistologijom po potrebi.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na porfirine, na soju ili kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Porfirija.
- Poznate fotodermatoze raznih patologija i učestalosti, npr. metabolički poremećaji kao što je aminoacidurija, idiopatski ili imunološki poremećaji kao što je polimorfna reakcija na svjetlo, genetski poremećaji kao što je pigmentna kserodermija, te bolesti izazvane ili pogoršane izlaganjem sunčevom svjetlu kao što su eritematozni lupus ili eritematozni pemfigus.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od prolazne globalne amnezije

U vrlo rijetkim slučajevima, fotodinamska terapija može biti precipitirajući čimbenik za prolaznu globalnu amneziju. Iako točan mehanizam nije poznat, stres i bol povezani s fotodinamskom terapijom mogu povećati rizik od razvoja prolazne amnezije. Ako se opazi amnezija, fotodinamska terapija mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Primjena imunosupresiva

Budući da je upalni odgovor važan za učinak fotodinamske terapije, ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Ameluz isključila su bolesnike u kojih se provodilo liječenje imunosupresivnom terapijom. Ne postoji iskustvo s primjenom lijeka Ameluz u bolesnika koji uzimaju imunosupresive. Stoga se primjena imunosupresiva tijekom liječenja lijekom Ameluz ne preporučuje.

Ameluz se ne smije primjenjivati na lezije koje krvare

Prije nanošenja gela mora se zaustaviti krvarenje. Nema iskustva s primjenom lijeka Ameluz u bolesnika s naslijeđenim ili stečenim defektima u koagulaciji. Potreban je poseban oprez kako bi se izbjeglo krvarenje tijekom pripreme lezije u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Rizik od nadraženosti sluznica i oka

Ameluz može prouzročiti nadraženost sluznica i oka. Pomoćna tvar natrijev benzoat može biti blago nadražujući za kožu, oči i sluznice. Propilenglikol može izazvati nadraženost.

Potreban je poseban oprez kako bi se izbjeglo nanošenje lijeka Ameluz u oči ili na sluznice. U slučaju nehotičnog dodira, to se mjesto mora isprati vodom.

Ameluz se ne smije primjenjivati na područjima kože zahvaćenima drugom bolešću ili tetoviranim područjima.

Uspješnost i ocjena liječenja mogu biti umanjene ako je liječeno područje zahvaćeno kožnim bolestima (upala kože, lokalna infekcija, psorijaza, ekcem, te benigni ili maligni karcinomi kože) kao i tetovažama. Nema iskustava s tim situacijama.

Ameluz prolazno pojačava fototoksičnost

Prije liječenja treba prekinuti svako liječenje UV zrakama. Kao opća mjera opreza, treba izbjegavati izlaganje suncu liječenih lezija i okolne kože tijekom približno 48 sati nakon liječenja. Istodobna primjena lijekova s poznatim fototoksičnim ili fotoalergijskim potencijalom kao što su gospina trava, grizeofulvin, tiazidni diuretici, sulfonilureje, fenotiazini, sulfonamidi, kinoloni i tetraciklini mogu pojačati fototoksičnu reakciju na fotodinamsku terapiju.

Rizik od alergijske reakcije

Ameluz sadrži sojin fosfatidilkolin te se ne smije primjenjivati u bolesnika s poznatom alergijom na kikiriki ili soju (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ameluz ne povećava razine 5-aminolevulinatne kiseline ili protoporfirina IX u plazmi nakon topikalne primjene.

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni 5-aminolevulinatne kiseline u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, bolje je izbjegavati primjenu lijeka Ameluz tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se 5-aminolevulinatna kiselina/ metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom 12 sati nakon liječenja lijekom Ameluz.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku 5-aminolevulinatne kiseline na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ameluz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Ameluz, u većine ispitanika liječenih zbog aktiničke keratoze i bazocelularnog karcinoma primijećene su lokalne reakcije na koži na mjestu primjene. To je očekivano, jer se terapijsko načelo liječenja fotodinamskom terapijom zasniva na fototoksičnim učincima protoporfirina IX koji se sintetizira iz djelatne tvari 5-aminolevulinatne kiseline. Najčešći znakovi i simptomi su nadraženost, eritem, bol i edem na mjestu primjene. Intenzitet tih učinaka ovisi o tipu osvjetljavanja upotrijebljenog za fotodinamsku terapiju. Pojačani učinci srazmjerni su većoj brzini uklanjanja lezija kod lampi uskog spektra (vidjeti dio 5.1). Intenzitet nuspojava, osobito bola, bio je manji kad se Ameluz primjenjivao u kombinaciji s fotodinamskom terapijom danjim svjetlom.

Najviše nuspojava se javi tijekom osvjetljavanja ili ubrzo nakon toga. Simptomi su obično blagi ili umjereni (ocjena ispitivača na 4-stupanjskoj ljestvici), a u većini slučajeva traju 1 do 4 dana; međutim u nekim slučajevima mogu ustrajati 1 do 2 tjedna ili duže. U rijetkim je slučajevima zbog nuspojava bio potreban prekid ili prestanak osvjetljavanja.

Tablični popis nuspojava

Incidencija nuspojava u 574 ispitanika podvrgnuta fotodinamskoj terapiji s lijekom Ameluz u pivotalnim kliničkim ispitivanjima navedena je u nastavku. Nijedna od tih nuspojava nije bila ozbiljna. U tablicu su dodatno uključene ozbiljne nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Sažetak povezanih nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih fotodinamskom terapijom s 5-aminolevulinatnom kiselinom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Na mjestu primjene: pustule
		Izvan mjesta primjene: pustularni osip
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nervoza
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja
	Manje često	Dizesteziya
	Nepoznato*	Prolazna globalna amnezija (uključujući smetenost i dezorijentaciju) ¹
Poremećaji oka	Manje često	Edem kapka, zamagljen vid, oštećenje vida
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Mjehur, suha koža, petehije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Na mjestu primjene: eritem, bol (uključujući žareći bol), nadraženost, pruritus, edem, krasta, ekfolijacija, otvrdnuće, paresteziya
	Često	Na mjestu primjene: vezikule, iscjedak, erozija, reakcija, nelagoda, hiperalgeziya, krvarenje, toplina
	Manje često	Na mjestu primjene: promjena boje, čir, oticanje, upala
Izvan mjesta primjene: zimica, osjećaj vrućine, vrućica, bol, umor, vrijed		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Sekrecija rane
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale vrućine

*Podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

¹Pet prijavljenih slučajeva (3 slučaja iz znanstvene literature i 2 spontano prijavljena slučaja) koja se odnose na događaje u ovom dijelu. Smetenost i dezorijentacija bili su prijavljeni kao dodatni događaji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje kod topikalne primjene malo je vjerojatno i nije zabilježeno u kliničkim ispitivanjima. Ako se Ameluz nehotično proguta, sistemska toksičnost je malo vjerojatna. Ipak, preporučuje se zaštita od izlaganja sunčevom svjetlu tijekom 48 sati i promatranje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična tvar, senzibilizatori za fotodinamsku/radijacijsku terapiju, ATK oznaka: L01XD04

Mehanizam djelovanja

Nakon topikalne primjene 5-aminolevulinatne kiseline (ALA), djelatna tvar se metabolizira u protoporfirin IX, fotoaktivni spoj koji se akumulira u stanicama liječenih lezija aktiničke keratoze i bazocelularnog karcinoma. Protoporfirin IX se aktivira osvjjetljavanjem crvenim svjetlom odgovarajuće valne duljine i energije. U prisutnosti kisika, nastaju reaktivni kisikovi spojevi. To uzrokuje oštećenje staničnih komponenti i u konačnici razara ciljane stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje aktiničke keratoze (AK) i područja zloćudne transformacije

Djelotvornost i sigurnost lijeka Ameluz za liječenje aktiničke keratoze (AK) ocijenjena je u kliničkim ispitivanjima na 696 bolesnika. U kliničkom ispitivanju faze III, ukupno je 436 bolesnika bilo liječeno lijekom Ameluz. Svi su bolesnici imali najmanje 4 blage do umjerene lezije aktiničke keratoze na licu i/ili vlasištu. Priprema mjesta primjene i trajanje inkubacije opisani su u dijelu 4.2. Ako 12 tjedana nakon prvog liječenja, lezije ili područja zloćudne transformacije nisu potpuno odstranjeni, liječilo ih se drugi puta istim režimom.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju slijepom za ispitivača s 571 bolesnikom s aktiničkom keratozom i u daljnjem praćenju od 6 i 12 mjeseci, fotodinamska terapija uz Ameluz je ispitana na neinferiornost s registriranom kremom koja sadrži 16% metil-aminolevulinata (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoat]) i superiornost placebo. Izvor crvenog svjetla bio je ili lampa uskog svjetlosnog spektra (Aktilite CL 128 ili Omnilux PDT) ili lampa šireg i kontinuiranog svjetlosnog spektra (Waldmann PDT 1200 L, ili Hydrosun Photodyn 505 ili 750). Primarni ishod bio je potpuno izlječenje bolesnika 12 tjedana nakon zadnjeg fotodinamskog liječenja. Ameluz (78,2%) je bio značajno učinkovitiji nego MAL (64,2%, [97,5%-tni interval pouzdanosti: 5,9; ∞]) i placebo (17,1%, [95%-tni interval pouzdanosti: 51,2; 71,0]). Ukupna stopa uklanjanja lezija bila je viša za Ameluz (90,4%) u usporedbi sa MAL (83,2%) i placebo (37,1%). Stope uklanjanja lezija i podnošljivost ovisile su o izvoru osvjjetljenja. Sljedeća tablica prikazuje djelotvornost i nuspojave prolazne boli i eritema koji su se javljali na mjestu primjene tijekom fotodinamskog liječenja s različitim izvorima svjetlosti:

Tablica 2a. Djelotvornost i nuspojave (prolazne boli i eritema) koje su se javile na mjestu primjene tijekom fotodinamske terapije s različitim izvorima svjetlosti u liječenju aktiničke keratoze

Izvor svjetlosti	Lijek	Ukupno uklanjanje lezija u bolesnika (%)	Eritem na mjestu primjene (%)			Bol na mjestu primjene (%)		
			blagi	umjereni	jaki	blaga	umjeren a	jaka
Uski spektar	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Široki spektar	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klinička djelotvornost je ponovo ocijenjena na kontrolnim pregledima 6 i 12 mjeseci nakon zadnjeg fotodinamskog liječenja. Stope ponovnog javljanja nakon 12 mjeseci bile su malo bolje s lijekom Ameluz (41,6%), [95%-tni interval pouzdanosti: 34,4; 49,1]) u usporedbi s MAL (44,8%, [95%-tni interval pouzdanosti: 36,8; 53,0]) i ovisni o svjetlosnom spektru osvjjetljenja, pri čemu su lampe s uskim spektrom dale bolji rezultat. Prije odluke o provođenju fotodinamskog liječenja mora se uzeti u

obzir da je vjerojatnost da se bolesnik potpuno izliječi 12 mjeseci nakon zadnjeg liječenja bila 53,1% ili 47,2% za liječenje s lijekom Ameluz i 40,8% ili 36,3% za liječenje s MAL s lampama uskog spektra, odnosno sa svim tipovima lampi. Vjerojatnost da bolesnici u skupini s lijekom Ameluz trebaju samo 1 liječenje i budu potpuno očišćeni 12 mjeseci nakon fotodinamskog liječenja bila je 32,3%, kod bolesnika u skupini s MAL 22,4% u prosjeku sa svim lampama.

Kozmetički ishod ocijenjen 12 tjedana nakon zadnjeg fotodinamskog liječenja (pri čemu je isključen početni rezultat sa sumom 0) bio vrednovan kao: vrlo dobar ili dobar u 43,1% ispitanika u skupini s lijekom Ameluz, 45,2% u skupini s MAL i 36,4% u placebo skupini; a nezadovoljavajući ili nevaljan u 7,9%, 8,1% odnosno 18,2% ispitanika.

Ameluz je također uspoređen s placebo liječenjem u randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s uključenih 122 bolesnika s aktiničkom keratozom. Izvor crvenog svjetla bio je ili uskog spektra oko 630 nm i dozom svjetlosti od 37 J/cm² (Aktilite CL 128) ili šireg i kontinuiranog spektra u rasponu od 570 i 670 nm s dozom svjetlosti 170 J/cm² (Photodyn 750). Primarni ishod bio je potpuno uklanjanje lezija kod bolesnika 12 tjedana nakon zadnjeg fotodinamske terapije. Fotodinamska terapija uz Ameluz (66,3%) je bila značajno učinkovitija nego uz placebo (12,5%, $p < 0,0001$). Ukupno uklanjanje lezija bilo je više za Ameluz (81,1%) u usporedbi s placebo (20,9%). Stope uklanjanja i podnošljivost ovisili su o izvoru osvjetljenja, a rezultati s izvorom svjetla uskog spektra bili su bolji. Klinička djelotvornost je zadržana tijekom razdoblja praćenja od 6 i 12 mjeseci nakon zadnjeg fotodinamske terapije. Prije odluke o provođenju fotodinamskog liječenja mora se uzeti u obzir da je vjerojatnost da se ispitanik potpuno očisti od lezija 12 mjeseci nakon zadnjeg liječenja bila 67,5% ili 46,8% za liječenje lijekom Ameluz s lampama uskog spektra, odnosno sa svim tipovima lampi. Vjerojatnost da bolesnik treba samo jedno liječenje lijekom Ameluz a da ostane potpuno očišćen 12 mjeseci kasnije bila je u prosjeku 34,5% sa svim lampama.

Tablica 2b. Djelotvornost i nuspojave (prolazne boli i eritema) koje su se javile na mjestu primjene tijekom fotodinamske terapije s različitim izvorima svjetlosti u liječenju aktiničke keratoze

Izvor svjetlosti	Lijek	Ukupno uklanjanje lezija u bolesnika (%)	Eritem na mjestu primjene (%)			Bol na mjestu primjene (%)		
			blagi	umjereni	jaki	blaga	umjereni a	jaka
Uski spektar	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Široki spektar	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

U oba su ispitivanja aktiničke keratoze stope očišćenosti bile više nakon osvjetljavanja uređajima uskog spektra svjetlosti ali su se incidencija i intenzitet poremećaja na mjestu primjene (npr. prolazna bol, eritem) povećali u bolesnika osvjetljivanih takvim uređajima (vidjeti gornje tablice i dio 4.8).

Postignut kozmetički ishod bio je procijenjen kao vrlo dobar ili dobar u 47,6% ispitanika skupine s lijekom Ameluz u usporedbi s 25,0% ispitanika skupine s placebo. Kozmetički ishod bio je ocijenjen kao nezadovoljavajući ili nevaljan u 3,8% ispitanika skupine s lijekom Ameluz u usporedbi s 22,5% ispitanika skupine s placebo.

Područna zloćudna transformacija karakterizirana je područjem kože na kojem je prisutno više lezija aktiničke keratoze ispod i oko kojih vjerojatno postoji područje aktiničkog oštećenja (pojam poznat kao područna zloćudna transformacija ili područna promjena); veličina ovog područja ne može se uvijek odrediti vizualnim ili fizikalnim pregledom. U trećem randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 87 bolesnika, Ameluz i placebo bili su uspoređeni na cjelovitim liječenim područjima (područjima zloćudne transformacije) na kojima je bilo 4 do 8 lezija aktiničke keratoze na površini veličine maksimalno 20 cm². Izvor crvenog svjetla bio je uskog spektra od oko 635 nm u dozi svjetlosti od 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz je bio superioran placebo s obzirom na stope potpunog uklanjanja lezija kod bolesnika (90,9% za Ameluz i 21,9% za placebo; $p < 0,0001$) i stope potpuno uklonjenih lezija (94,3% naspram 32,9%; $p < 0,0001$) prema kontrolnom nalazu 12

tjedana nakon zadnje fotodinamske terapije. Sve lezije bile su potpuno uklonjene u 96,9% bolesnika s aktiničkom keratozom na licu ili čelu i 81,8% bolesnika s aktiničkom keratozom na vlasištu. Lezije blage težine bile su uklonjene u 99,1% naspram 49,2% slučajeva, a one umjerene težine u 91,7% naspram 24,1% slučajeva kod liječenja lijekom Ameluz odnosno placebo. Nakon samo jedne fotodinamske terapije, lezije su bile potpuno uklonjene kod bolesnika u 61,8% naspram 9,4% slučajeva, a potpuno uklanjanje lezija postignuto je u 84,2% naspram 22,0% slučajeva kod liječenja lijekom Ameluz odnosno placebo.

Klinička djelotvornost bila je održana tijekom razdoblja praćenja od 6 i 12 mjeseci nakon zadnje fotodinamske terapije. Nakon liječenja lijekom Ameluz, 6,2% lezija vratilo se nakon 6 mjeseci te dodatnih 2,9% nakon 12 mjeseci (placebo: 1,9% nakon 6 i dodatnih 0% nakon 12 mjeseci). Stope recidiva kod bolesnika za Ameluz odnosno placebo iznosile su 24,5% odnosno 14,3% nakon 6 mjeseci te dodatnih 12,2% odnosno 0% nakon 12 mjeseci.

Liječenje područja primijenjeno u ovom ispitivanju omogućilo je procjenu promjena u kvaliteti kože na početku te 6 i 12 mjeseci nakon zadnje fotodinamske terapije prema njihovoj težini. Postotak bolesnika s oštećenjem kože prije fotodinamske terapije i 12 mjeseci poslije fotodinamske terapije naveden je u tablici niže. Svi parametri kvalitete kože na liječenom području neprekidno su se poboljšavali sve do kraja 12-mjesečnog praćenja.

Tablica 3a: Parametri kvalitete kože na liječenom području tijekom 12-mjesečnog praćenja

Vrsta oštećenja kože	Težina	AMELUZ		Placebo	
		Prije fotodinamske terapije (%)	12 mjeseci poslije fotodinamske terapije (%)	Prije fotodinamske terapije (%)	12 mjeseci poslije fotodinamske terapije (%)
Hrapavost/suhoća/ljuskanje	Nema	15	72	11	58
	Blago	50	26	56	35
	Umjereno/ teško	35	2	33	8
Hiperpigmentacija	Nema	41	76	30	62
	Blago	52	24	59	35
	Umjereno/ teško	7	0	11	4
Hipopigmentacija	Nema	54	89	52	69
	Blago	43	11	44	27
	Umjereno/ teško	4	0	4	4
Mrljasta ili nepravilna pigmentacija	Nema	52	82	48	73
	Blago	44	17	41	15
	Umjereno/ teško	4	2	11	12
Ožiljci	Nema	74	93	74	89
	Blago	22	7	22	12
	Umjereno/ teško	4	0	4	0
Atrofija	Nema	69	96	70	92
	Blago	30	4	30	8
	Umjereno/ teško	2	0	0	0

Djelotvornost lijeka Ameluz u kombinaciji s fotodinamskom terapijom danjim svjetlom bila je ispitana u randomiziranom intraindividualnom kliničkom ispitivanju faze III maskiranom za ispitivače koje je uključilo 52 bolesnika s 3-9 lezija AK-a na svakoj strani lica i/ili vlasišta. Ispitana ne neinferiornost lijeka Ameluz u odnosu na kremu koja sadrži 16% metil-aminolevulinata (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoata]) komercijalno odobrenog za fotodinamsku terapiju danjim svjetlom. Na svaku stranu lica/vlasišta primjenjivao se jedan od ta dva lijeka. Fotodinamska terapija danjim svjetlom provedena je vani u neprekidnom trajanju od 2 sata pod punim danjim svjetlom. Za sunčanih dana, bolesnik se mogao skloniti u hlad ako mu je bilo neugodno biti izložen izravnoj sunčevoj svjetlosti. Kišna razdoblja ili vrijeme provedeno u zatvorenom prostoru kompenzirana su duljim izlaganjem danjem svjetlu vani. Za liječenje lijekom Ameluz pod danjim svjetlom tijekom zimskih mjeseci u određenim

dijelovima Europe neće biti dovoljno danjeg svjetla. Fotodinamska terapija pod danjim svjetlom uz Ameluz moguća je tijekom cijele godine u južnoj Europi, od veljače do listopada u srednjoj Europi te od ožujka do listopada u sjevernoj Europi.

Stopa potpunog uklanjanja lezija uz lijek Ameluz u kombinaciji s jednom fotodinamskom terapijom pod danjim svjetlom iznosila je 79,8% u usporedbi sa 76,5% uz komparator MAL. Ovo je ispitivanje dokazalo neinferiornost lijeka Ameluz u odnosu na kremu s MAL-om [donja granica 97,5% raspona pouzdanosti 0,0]. Štetni događaji i podnošljivost bili su usporedivi u oba liječenja.

Tablica 3b: Ukupno uklanjanje lezija (postotak potpuno uklonjenih pojedinačnih lezija)

	n	BF-200 ALA srednja vrijednost \pm SD (%)	n	MAL srednja vrijednost \pm SD (%)	Donja granica 97,5% raspona pouzdanosti	P vrijednost
Neinferiornost u bolesnika koji su završili ispitivanje prema protokolu (eng. Per Protocol Set, PPS)	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
Superiornost u potpunom skupu za analizu (engl. Full Analysis Set, FAS)	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Liječenje bazocelularnog karcinoma (BCC):

Djelotvornost i sigurnost lijeka Ameluz u liječenju bazocelularnog karcinoma (BCC) debljine <2 mm procijenjena je u 281 bolesnika uključenog u kliničko ispitivanje faze III. U tom je ispitivanju ukupno 138 bolesnika bilo liječeno lijekom Ameluz. Svi su bolesnici imali 1 do 3 lezije bazocelularnog karcinoma na licu/čelu, vlasištu bez kose, udovima i/ili vratu/trupu. U ovom je ispitivanju fotodinamska terapija uz Ameluz ispitana na neinferiornost s kremom koja sadrži 16% metilaminolevulinata (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoat]). Izvor crvene svjetlosti osigurao je uski spektar od oko 635 nm pri dozi svjetlosti od 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primarna mjera ishoda bila je potpuno uklanjanje lezija u bolesnika 12 tjedana nakon zadnje fotodinamske terapije.

Stopa potpunog uklanjanja lezija u bolesnika iznosila je 93,4% za lijek Ameluz u usporedbi s 91,8% za usporedni lijek MAL. Ispitivanje je dokazalo neinferiornost lijeka Ameluz u usporedbi s kremom MAL [97,5% -tni interval pouzdanosti -6,5]. 94,6% lezija bazocelularnog karcinoma povuklo se uz Ameluz, a njih 92,9% uz MAL. Za nodularni bazocelularni karcinom, 89,3% lezija povuklo se uz Ameluz, a 78,6% uz MAL. Oba liječenja imala su usporedive nuspojave i podnošljivost.

Klinička djelotvornost ponovno je procijenjena tijekom kontrolnih posjeta 6 i 12 mjeseci nakon zadnje fotodinamske terapije. Stope recidiva lezija nakon 6 i 12 mjeseci bile su 2,9% odnosno 6,7% za Ameluz te 4,3% odnosno 8,2% za kremu MAL.

Tablica 4: Djelotvornost fotodinamske terapije u liječenju bazocelularnog karcinoma (BCC) u svih bolesnika i odabranih podskupina

	Ameluz Broj bolesnika n (%)	Ameluz Uklanjanje svih lezija u bolesnika n (%)	Ameluz Potpuno uklanjanje lezija n (%)	MAL Broj bolesnika n (%)	MAL Uklanjanje svih lezija u bolesnika n (%)	MAL Potpuno uklanjanje lezija n (%)
Ukupno	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Podskupine:						
Bolesnici s više od 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	np	16 (14,5)	14/16 (87,5)	np
(samo) površinski	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
(samo) nodularni	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)

Ostali (uključujući mješovite p/n BCC-ove)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Debljina >1 mm	np	np	8/11 (72,7)	np	np	8/12 (66,7)
BCC (samo) na glavi	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC (samo) na trupu	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Raspodjela bolesnika po podskupinama bila je slična za oba lijeka i reprezentativna je za raspodjelu u općoj populaciji u kojoj se više od 70% bazocelularnih karcinoma nalazi na području glave/trupa. Bazocelularni karcinomi koji se nalaze u tom području uglavnom pripadaju površinskoj podvrsti. U zaključku, iako su veličine podskupina premale da bi se mogli izvući značajni zaključci za pojedinačne skupine, raspodjela ova dva lijeka u relevantnim podskupinama vrlo je slična. Stoga se ne čini vjerojatnim da bi to moglo negativno utjecati na tvrdnju o neinferiornosti primarne mjere ishoda ispitivanja ili općih trendova opaženih u svim podskupinama.

U kliničkim ispitivanjima u kojima se ispitivao senzibilizacijski potencijal aminolevulinatne kiseline (ALA) u 216 zdravih ispitanika, 13 ispitanika (6%) razvilo je alergijski kontaktni dermatitis nakon neprekidne izloženosti tijekom 21 dana dozama ALA koje su bile više od onih koje se normalno primjenjuju u liječenju aktiničke keratoze. Alergijski kontaktni dermatitis nije bio opažen kod uobičajenih uvjeta liječenja.

Težina lezija aktiničke keratoze ocjenjivana je u skladu s ljestvicom po Olsenu et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Stupanj	Klinički opis ocjenjivanja težine
0 nema	nema lezija aktiničke keratoze, niti vidljivih niti opipljivih
1 blaga	plosnate, ružičaste makule bez znakova hiperkeratoze i eritema, malo opipljive, s aktiničkom keratozom koja je više opipljiva nego vidljiva
2 umjerena	ružičaste do crvenkaste papule i eritemske ploče s hiperkeratoznim površinama, aktiničke keratoze umjerene debljine koje su lako vidljive i opipljive
3 jaka	vrlo debele i/ili očite aktiničke keratoze

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ameluz u svim podskupinama pedijatrijske populacije za aktiničku keratozu. Za ovu skupinu lijekova postoji izuzeće za bazocelularni karcinom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

In vitro dermalna apsorpcija u ljudsku kožu ispitivana je s lijekom Ameluz koji je sadržavao radiooznačenu 5-aminolevulinatnu kiselinu (ALA). Nakon 24 sata prosječna kumulativna apsorpcija (uključujući akumulaciju u dermisu) kroz ljudsku kožu bila je 0,2% primijenjene doze. Nisu provedena odgovarajuća ispitivanja na ljudskoj koži s lezijama aktiničke keratoze i/ili hrapavom površinom.

Distribucija

U fazi II kliničkog ispitivanja, izmjerene su razine 5-aminolevulinatne kiseline i protoporfirina IX u serumu i ALA u urinu prije, 3 sata poslije i 24 sata poslije primjene lijeka Ameluz u fotodinamskom

liječenju. Nijedna razina nakon doziranja nije povišena u usporedbi s prirodnim razinama prisutnim prije doziranja, što ukazuje na odsutnost značajne sistemske apsorpcije nakon topikalne primjene.

Farmakokinetičko ispitivanje maksimalne primjene provedeno je u 12 bolesnika s najmanje 10 blagih do umjerenih lezija aktiničke keratoze na licu ili čelu. Cijela tuba placeba i lijeka Ameluz za kojom je slijedila fotodinamska terapija primijenila se točno određenim slijedom uz razdoblje ispiranja (engl. "washout") od 7 dana kako bi se procijenile početne koncentracije ALA i protoporfirina IX (PpIX) u plazmi i one ovisne o lijeku Ameluz. U većine je bolesnika bilo opaženo povećanje osnovnih koncentracija ALA u plazmi do 2,5 puta tijekom prvih 3 sata nakon primjene lijeka Ameluz, što je i dalje unutar raspona normalnih vrijednosti prethodno zabilježenih i objavljenih koncentracija endogenog ALA. Koncentracije metabolita PpIX u plazmi bile su općenito niske u svih bolesnika i ni u jednog bolesnika nije bilo opaženo povećanje koncentracija PpIX u plazmi nakon primjene Ameluza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja dermalne toksičnosti ili ispitivanja iz literature toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s aminolevulinatnom kiselinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma
sojin fosfatidilkolin
polisorbat 80
trigliceridi, srednje duljine lanca
izopropilni alkohol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
propilenglikol
natrijev benzoat (E211)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena tuba: 18 mjeseci
Nakon prvog otvaranja: 12 tjedana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Tubu čuvati čvrsto zatvorenu nakon prvog otvaranja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži jednu aluminijsku tubu obloženu unutarnjim zaštitnim epoksifenol lakom s brtvom iz lateksa i s navojnim čepom od polietilena visoke gustoće. Svaka tuba sadrži 2 g gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Svaka se lampa mora koristiti u skladu s korisničkim priručnikom. Smiju se upotrijebiti samo lampe s CE oznakom, opremljene potrebnim filtrima i/ili reflektirajućim zrcalima za smanjenje izloženosti vrućini, plavoj svjetlosti i ultraljubičastom (UV) zračenju. Prije primjene određenog izvora svjetlosti potrebno je provjeriti tehničke specifikacije uređaja, a moraju biti zadovoljeni zahtjevi za željeni spektar svjetlosti. I bolesnik i zdravstveno osoblje koje provodi fotodinamsku terapiju moraju se pridržavati svih sigurnosnih uputa priloženih uz primijenjeni izvor svjetlosti. Tijekom osvjetljavanja bolesnik i zdravstveno osoblje trebaju nositi odgovarajuće zaštitne naočale. Zdravu neliječenu kožu oko liječenih lezija aktiničke keratoze nije potrebno zaštititi.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Njemačka
Tel: +49-214-87632-66
Telefaks: +49-214-87632-90
E-pošta: ameluz@biofrontera.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/740/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. prosinca 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram sadrži 78 mg 5-aminolevulinatne kiseline (u obliku klorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

ksantanska guma, sojin fosfatidilkolin, polisorbit 80, trigliceridi srednje duljine lanca, izopropilni alkohol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, natrijev benzoat (E211), pročišćena voda. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 g gela

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja: 12 tjedana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Tubu čuvati čvrsto zatvorenu nakon prvog otvaranja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/740/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TUBA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ameluz 78 mg/g gel
5-aminolevulinatna kiselina
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 g

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Ameluz 78 mg/g gel 5-aminolevulinatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ameluz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ameluz
3. Kako primjenjivati Ameluz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ameluz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ameluz i za što se koristi

Ameluz sadrži djelatnu tvar 5-aminolevulinatnu kiselinu. Upotrebljava se za **liječenje:**

- malo opipljivih do umjereno debelih **aktiničkih keratoza** na licu i vlasištu ili cijelih područja zahvaćenih aktiničkim keratozama u odraslih uključujući starije osobe. Aktiničke keratoze su određene promjene u vanjskom sloju kože koje mogu dovesti do raka kože.
- liječenje površinskog i/ili nodularnog **bazocelularnog karcinoma** nepogodnog za kirurško liječenje zbog mogućeg morbiditeta povezanog s liječenjem i/ili lošeg kozmetičkog ishoda u odraslih. Bazocelularni karcinom je rak kože koji uzrokuje crvenkaste, ljuskave promjene ili jednu ili više kvržica koje lako krvare i ne mogu zacijeliti.

Nakon primjene, djelatna tvar lijeka Ameluz postaje fotoaktivna tvar koja se nakuplja u zahvaćenim stanicama. Osvjetljavanje odgovarajućim svjetlom stvara reaktivne molekule koje sadrže kisik koje djeluju na ciljne stanice. Ova je terapija poznata kao fotodinamska terapija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ameluz

Nemojte primjenjivati Ameluz:

- ako ste **alergični** na
 - 5-aminolevulinatnu kiselinu ili na bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
 - fotoaktivne tvari poznate kao porfirini
 - soju ili kikiriki
- ako imate oštećeno stvaranje crvenog krvnog pigmenta zvano **porfirija**
- ako imate **druga stanja kože koja uzrokuje** ili pogoršava izlaganje **svjetlosti**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Ameluz.

- U vrlo rijetkim slučajevima, fotodinamska terapija može povećati rizik od razvoja privremenog gubitka pamćenja.
- Ne preporučuje se primjena lijeka Ameluz ako uzimate imunosupresive.
- Izbjegavajte nanositi Ameluz
 - na lezije (promjene na koži) koje krvare
 - u oči ili na sluznice

- na područja kože koja su zahvaćena drugom bolešću ili tetovirana zato što to može omesti uspješnost i ocjenu liječenja.
- Prije liječenja prekinite svako liječenje UV zrakama.
- Izbjegavajte izlaganje suncu liječenih mjesta lezija i okolne kože tijekom približno 48 sati nakon liječenja.

Djeca i adolescenti

Aktinička keratoza i bazocelularni karcinomi ne javljaju se u djece i adolescenata osim u krajnje iznimnim slučajevima.

Drugi lijekovi i Ameluz

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji pojačavaju alergijske ili druge štetne reakcije nakon izlaganja svjetlosti, kao što su

- **gospina trava** ili njezini pripravci: lijekovi za liječenje depresije
- **grizeofulvin**: lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- **lijekovi koji povećavaju izlučivanje vode** kroz bubrege, s djelatnim tvarima čija imena uglavnom završavaju na "tiazid" ili "tizid", kao što je hidroklorotiazid
- određeni **lijekovi za liječenje šećerne bolesti**, kao što su glibenklamid, glimepirid
- **lijekovi za liječenje psihičkih poremećaja, mučnine ili povraćanja**, s djelatnim tvarima čija imena uglavnom završavaju na "azin", kao što je fenotiazin
- **lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija**, s djelatnim tvarima čija imena počinju sa "sulfa" ili završavaju na "oksacin" ili "ciklin", kao što je tetraciklin.

Trudnoća i dojenje

Ameluz se ne preporučuje tijekom trudnoće zbog nedostatnih saznanja.

Dojenje treba prekinuti na 12 sati nakon nanošenja lijeka Ameluz.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ameluz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ameluz sadrži

- natrijev benzoat: Blago nadražujući za kožu, oči i sluznice.
- sojin fosfatidilkolin: Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek.
- propilenglikol: Može nadražiti kožu.

3. Kako primjenjivati Ameluz

Ameluz se primjenjuje samo na kožu. Terapija se može primijeniti na jednu ili višestruke lezije ili na cijelo područje liječenja. Izvor osvjetljenja u fotodinamskoj terapiji za liječenje lezija ili područja aktiničkih keratoza može biti danje svjetlo ili lampa s crvenom svjetlošću. Liječnik će odlučiti koja će se vrsta liječenja primijeniti ovisno o stanju Vaših lezija.

Izvor osvjetljenja kod fotodinamske terapije za liječenje bazocelularnog karcinoma uvijek je lampa s crvenom svjetlošću.

Liječenje lezija ili područja aktiničkih keratoza i bazocelularnog karcinoma pomoću lampe s crvenom svjetlošću

Priprema lezija

Područje primjene prvo treba obrisati blazinicom natopljenom alkoholom kako bi se odmastila koža. Ljuske i kraste treba potom temeljito ukloniti i sve površine lezija nježno učiniti hrapavim. Treba paziti da se izbjegne krvarenje.

Nanošenje gela

Ameluz se nanosi tako da tvori sloj debljine oko 1 mm na cijeloj površini lezija ili područja i približno 5 mm (milimetara) okolnog područja vrhovima prstiju zaštićenim rukavicom ili špatulom. Izbjegavajte kontakt lijeka s očima, nosnicama, ustima, ušima, sluznicama ili lezijama koje krvare. Mora se održati udaljenost od najmanje 1 cm (centimetar). Ako se takav dodir dogodi isperite vodom. Gel treba ostaviti da se osuši približno 10 minuta prije postavljanja laganog zavoja na mjesto liječenja. Zavoj se uklanja nakon 3 sata. Preostali gel se obriše.

Osvjetljavanje pomoću lampe s crvenom svjetlošću

Primjena Ameluz zahtijeva specifično znanje iz fotodinamske terapije, jer će se možda morati primijeniti lampa s crvenom svjetlošću.

Odmah nakon čišćenja lezija, cijelo se područje liječenja osvjetljava izvorom crvene svjetlosti. Djelotvornost i nuspojave kao što je privremena bol ovise o upotrijebljenom izvoru svjetlosti. I bolesnik i zdravstveni radnici moraju se tijekom liječenja pridržavati svih sigurnosnih uputa priloženih uz primijenjeni izvor svjetlosti. Svi moraju tijekom osvjetljavanja nositi zaštitne naočale. Okolnu zdravu neliječenu kožu nije potrebno zaštititi.

Liječenje lezija i područja aktiničke keratoze pod danjim svjetlom

Uvjeti koje treba uzeti u obzir prije liječenja

Liječenje pod danjim svjetlom primijenite samo ako je vrijeme pogodno da se vani može ugodno provesti dva sata (uz temperature > 10 °C). Ako je vrijeme kišno ili će vjerojatno kišiti, liječenje pod danjim svjetlom ne smijete primijeniti.

Priprema lezija

Preparat za zaštitu od sunca nanosite 15 minuta prije tretmana lezija radi zaštite kože izložene suncu. Koristite samo preparate za zaštitu od sunca s kemijskim filtrima i faktorom SPF 30 ili višim. Ne koristite preparate za zaštitu od sunca s fizikalnim filtrima poput titanijevog dioksida, cinkovog oksida itd., jer inhibiraju apsorpciju svjetla pa stoga mogu utjecati na djelotvornost.

Potom sve lezije pažljivo obrišite blazinicom natopljenom alkoholom kako bi se odmastila koža. Temeljito uklonite ljuške i kraste i sve površine lezija nježno učinite hrapavim. Pazite da se izbjegne krvarenje.

Nanošenje gela

Vrhovima prstiju, zaštićenih rukavicama, ili špatulom nanosite Ameluz u tankom sloju na cijele lezije ili cijela područja i približno 5 mm okolnog područja.

Izbjegavajte kontakt lijeka Ameluz s očima, nosnicama, ustima, ušima, sluznicama ili lezijama koje krvare te ga nanosite tako da je od tih područja udaljen najmanje 1 cm. U slučaju kontakta, isperite vodom.

Nije potrebna primjena zavoja. Nemojte obrisati gel dok traje fotodinamska terapija danjim svjetlom.

Osvjetljavanje danjim svjetlom za liječenje aktiničke keratoze

Ako su uvjeti pogodni (pogledajte gore: Uvjeti koje treba uzeti u obzir prije liječenja), trebete izaći van unutar 30 minuta od nanošenja gela i ostati vani neprekidno 2 sata pod punim danjim svjetlom. Kad je vrijeme vruće, prihvatljivo je skloniti se u hlad. Ako se prekine taj boravak vani, morate to kompenzirati duljim vremenom osvjetljavanja. Nakon dva sata izlaganja svjetlosti, isperite preostali gel.

Broj tretmana

- Lezije i područja aktiničke keratoze liječe se u jednom tretmanu.
- Bazocelularni karcinom liječi se u dva tretmana, uz interval od jednog tjedna između tretmana.

Liječene lezije potrebno je ocijeniti 3 mjeseca nakon liječenja. Liječnik će odlučiti koliko je dobro svaka lezija odgovorila na liječenje, koje se tada možda mora ponoviti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave na mjestu nanošenja javljaju se kod oko 9 od 10 korisnika i ukazuju na to da zahvaćene stanice odgovaraju na liječenje.

Obično su nuspojave blagog ili umjerenog intenziteta, a tipično se javljaju tijekom osvjetljavanja ili nakon 1 do 4 dana. Međutim, u nekim slučajevima se mogu zadržati 1 do 2 tjedna ili čak duže. U rijetkim slučajevima može biti potrebno privremeno ili potpuno prekinuti osvjetljavanje. Nakon duljih razdoblja, liječenje lijekom Ameluz često dovodi do kontinuirano poboljšanih parametara kvalitete kože.

Niže navedene nuspojave prijavljene su kad se Ameluz primjenjivao uz crvenu svjetlost iz lampe. Ispitivanje lijeka Ameluz pod danjim svjetlom pokazalo je slične vrste nuspojava, međutim, manjeg intenziteta.

Vrlo često: mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba

- reakcije na mjestu nanošenja
 - crvenilo kože
 - bol (uključujući žarenje)
 - nadraženost
 - svrbež
 - oticanje tkiva uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
 - krasta
 - ljuskanje kože
 - otvrdnuće
 - neuobičajeni osjet, kao što je bockanje, trnci ili utrnulost

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- reakcije na mjestu nanošenja
 - mjehurići
 - iscjedak
 - abrazija (oštećenje s oljuštenim gornjim slojem kože)
 - druga reakcija
 - nelagoda
 - pojačana osjetljivost na bol
 - krvarenje
 - toplina
- glavobolja

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- reakcije na mjestu nanošenja
 - promjena boje
 - gnojni mjehurići
 - vrijed
 - oticanje
 - upala
- mjehur
- suha koža
- oticanje kapaka uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine, zamagljen vid ili oštećenje vida
- neugodan, nenormalni osjet dodira
- zimica
- osjećaj vrućine, vrućica, navale vrućine
- bol

- nervoza
- sekrecija rane
- umor
- osip, crvene ili ljubičaste točkice po tijelu
- vrijed

Nepoznato: podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

- prolazni gubitak pamćenja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ameluz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na tubi i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Tabu čuvati čvrsto zatvorenu nakon prvog otvaranja. Otvorenu tubu bacite 12 tjedana nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ameluz sadrži

- Djelatna tvar je 5-aminolevulinatna kiselina.
1 g lijeka Ameluz sadrži 78 mg 5-aminolevulinatne kiseline (u obliku klorida).
- Drugi sastojci su:
natrijev hidrogenfosfat dihidrat, izopropilni alkohol, polisorbitat 80, propilenglikol, pročišćena voda, natrijev benzoat (E211), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, sojin fosfatidilkolin, trigliceridi srednje duljine lanca, ksantanska guma. Pogledajte dio 2.

Kako Ameluz izgleda i sadržaj pakiranja

Ameluz je bijeli do žućkasti gel.

Jedna kutija sadrži jednu aluminijsku tubu s 2 g gela zatvorenu navojnim čepom od polietilena.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Njemačka

Tel: +49 214 87632 66, Telefaks: +49 214 87632 90

E-pošta: ameluz@biofrontera.com

Proizvođač

Biofrontera Pharma GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Njemačka

Tel: +49 214 87632 66, Telefaks: +49 214 87632 90

E-pošta: ameluz@biofrontera.com

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BG, CZ, DE, EE, EL, HR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, HU, MT, AT, PL, PT, RO, SK, UK

Biofrontera Pharma GmbH,

Германия / Njemačka / Deutschland / Saksamaa / Γερμανία / Njemačka / Germany / Þýskaland / Germania / Vācijas / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja / Niemcy / Alemanha / Nemčija / Nemecko,

Тел. / Tel / Τηλ / Sími / Tel.: +49 214 87632 66,

ameluz@biofrontera.com

België/Belgique/Belgien

Bipharma N.V.

Tél/Tel: +32 3 244 1837

bph@bipharma.com

Nederland

Bipharma B.V.

Tel: + 31 36 527 8000

bph@bipharma.com

Danmark

Desitin Pharma A/S

Tlf: +45 33730073

desitin@desitin.dk

Norge

Desitin Pharma AS

Tlf: +47 671592 30

firmapost@desitin.no

España

Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España

Tel: 900 974943

ameluz-es@biofrontera.com

Suomi/Finland

Biofrontera Pharma GmbH

Saksa/Tyskland

Puh/Tel: 0800 917631

ameluz-fi@biofrontera.com

France

Biofrontera Pharma GmbH

Allemagne

Tél: 0800 904642

ameluz-fr@biofrontera.com

Sverige

Desitin Pharma AB

Danmark

Tel: +45 33730073

desitin@desitin.dk

Luxembourg/Luxemburg

Bipharma N.V.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 3 244 1837

bph@bipharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>