

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ameluz 78 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram (g) gelu obsahuje acidum aminolevulinicum 78 mg (ve formě acidi aminolevulinici hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden gram gelu obsahuje 2,4 mg natrium-benzoátu (E 211), 3 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Bílý až nažloutlý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba aktinické keratózy mírné až střední závažnosti (stupeň dle Olsena 1 až 2; viz bod 5.1) a plošné kancerizace u dospělých.

Léčba superficiálního a/nebo nodulárního bazocelulárního karcinomu, u něhož není vhodná chirurgická léčba v důsledku možné morbidity související s léčbou a/nebo špatného kosmetického výsledku u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování u dospělých

K léčbě aktinických keratóz (AK) na obličeji či na kůži vlasaté části hlavy u jednotlivých nebo vícečetných ložisek nebo u celých kancerizovaných polí (plochy kůže, na kterých je více ložisek AK obklopeno oblastí aktinického poškození a poškození indukovaného slunečním zářením v omezeném rozsahu) je nutné aplikovat jedno sezení fotodynamické terapie (pomocí přirozeného denního světla nebo lampy s červeným či umělým denním světlem).

K léčbě aktinických keratóz (AK) v oblasti trupu, krku nebo končetin je nutné aplikovat jedno sezení fotodynamické terapie červeným světlem s úzkým spektrem.

Ložiska nebo pole aktinické keratózy je nutné vyšetřit tři měsíce po ošetření. Ošetřená ložiska nebo pole, která nebyla zcela vyléčena po 3 měsících, mají být ošetřena znovu.

K léčbě bazocelulárního karcinomu (BCC) jsou nutná dvě sezení fotodynamické terapie pomocí lampy s červeným světlem na jedno nebo více ložisek. Mezi sezeními je nutný interval přibližně jednoho týdne. Ložiska bazocelulárního karcinomu je nutné vyšetřit za tři měsíce po poslední léčbě. Ošetřená ložiska, která nebyla zcela vyléčena po 3 měsících, je nutné ošetřit znovu.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Ameluz v pediatrické populaci. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ameluz je určen ke kožnímu podání.

Přípravek Ameluz má být podáván pod vedením lékaře, zdravotní sestry nebo jiného zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s fotodynamickou léčbou. Je-li nutné použít lampu s červeným nebo umělým denním světlem, má léčbu provádět zdravotnický pracovník.

Léčba AK, plošné kancerizace a BBC pomocí lampy s červeným světlem:

- a) *Příprava ložisek:* Před podáním přípravku Ameluz je nutné všechna ložiska důkladně otřít bavlněným tamponem nasáklým ethanolem nebo isopropanolem, aby bylo zajištěno odmaštění kůže. Je nutné precizně odstranit šupiny a krusty a jemně zdrsňit celý povrch ložiska. Má se postupovat opatrně, aby se předešlo krvácení. Nodulární ložiska BCC jsou často pokryta intaktní epidermální keratinovou vrstvou, kterou je nutné odstranit. Odhalený nádorový materiál je nutné jemně odstranit, aniž by excize sahala za okraje nádoru.
- b) *Aplikace gelu:* Přípravek Ameluz má být aplikován na oblast ložisek nebo na celé kancerizované plochy a přibližně 5 mm okolní oblasti jako film o tloušťce přibližně 1 mm (jedna tuba na plochu zhruba 20 cm²). Gel se má aplikovat pomocí konečků prstů chráněných rukavicí nebo pomocí špachtle a má se nechat zasychat po dobu přibližně 10 minut, poté se na ošetřovanou oblast aplikuje obvaz nepropustný pro světlo. Po 3 hodinách inkubace má být obvaz odstraněn a zbytek gelu setřen.
Gel může být aplikován na zdravou kůži okolo ložisek. Je třeba zabránit přímému kontaktu přípravku Ameluz s očima či sliznicemi (dodržujte vzdálenost 1 cm). V případě náhodného kontaktu se doporučuje omytí vodou.
- c) *Ozáření:* Po očištění ložisek se provede ozáření celé oblasti zdrojem červeného světla, buď s úzkým spektrem s vlnovou délkou přibližně 630 nm a intenzitou světla přibližně 37 J/cm², nebo širším a spojitým spektrem s vlnovou délkou od 570 do 670 nm a intenzitou světla 75 až 200 J/cm². Je důležité zajistit, aby byla použita správná intenzita světla. Celková intenzita světla je určena faktory, jako jsou irradiance (nebo ekvivalent), velikost světelného pole, vzdálenost mezi lampou a povrchem kůže a doba ozařování. Tyto faktory se liší v závislosti na typu lampy. Pokud je k dispozici vhodný detektor, má být použitá intenzita světla monitorována. Během ozařování má být lampa fixována ve vzdálenosti od kožního povrchu, která je vyznačena v příručce uživatele. Viz také bod 6.6.
Pro dosažení vyšší rychlosti vymizení příznaků se doporučuje lampa s úzkým spektrem. Může být zvažena symptomatická léčba přechodných místních nežádoucích účinků. Pokud nejsou tolerovány zdroje světla s úzkým spektrem, může být použito širší a spojité spektrum (viz body 4.8 a 5.1).

Poznámka: Účinnost přípravku Ameluz při léčbě AK v oblasti trupu, krku a končetin byla prokázána pouze v rozsahu fotodynamické terapie (PDT) světlem s úzkým spektrem. Údaje o PDT lampami se širším spektrem nebo o PDT přirozeným nebo umělým denním světlem nejsou pro uvedené oblasti těla k dispozici.

Po třech měsících se mají ložiska znovu zhodnotit a veškerá reziduální ložiska nebo pole mají být znovu ošetřena. V případě nutnosti se doporučuje ověřit odezvu ložisek BCC histologickým vyšetřením bioptického materiálu. Dále se doporučuje pečlivé dlouhodobé klinické sledování BCC, v případě potřeby s histologickým vyšetřením.

Léčba AK a plošné kancerizace obličeje a kůže vlasaté části hlavy přirozeným nebo umělým denním světlem:

a) *Faktory, jež je nutné zohlednit před léčbou:*

PDT přirozeným denním světlem se má používat pouze tehdy, jsou-li podmínky vhodné k pohodlnému pobytu venku po dobu dvou hodin (při teplotách > 10 °C). Pokud je počasí deštivé nebo je pravděpodobné, že tomu tak bude, nemá se léčba přirozeným denním světlem používat. U *PDT přirozeným denním světlem* je nutné 15 minut před léčbou ložisek aplikovat ochranný krém proti slunci, aby byla chráněna pokožka vystavená slunečnímu záření. Má se používat pouze krém s chemickými filtry a SPF 30 nebo vyšším. Nemá se používat ochranný krém s fyzikálními filtry, jako je oxid titaničitý, oxid zinečnatý atd., neboť tyto filtry inhibují absorpci světla, a mohou proto mít vliv na účinnost.

U *PDT umělým denním světlem* není aplikace ochranného krému proti slunci nutná, protože pacienti nejsou při ozařování vystaveni ultrafialovému světlu.

b) *Příprava ložisek:* Před podáním přípravku Ameluz se mají všechna ložiska důkladně otřít bavlněným tamponem nasáklým ethanolem nebo isopropanolem, aby bylo zajištěno odmaštění kůže. Je nutné precizně odstranit šupiny a krusty a jemně zdrsňit povrch ložiska. Má se postupovat opatrně, aby se předešlo krvácení.

c) *Aplikace gelu:* Tenkou vrstvu přípravku Ameluz je nutné aplikovat na oblast ložisek nebo na celé kancerizované plochy a přibližně 5 mm okolní oblasti pomocí konečků prstů chráněných rukavicí nebo pomocí špachtle. Okluzní obvaz není během inkubace nutný. Lze jej použít při PDT umělým denním světlem, nejpozději před ozařováním je však třeba jej odstranit. Gel může být aplikován na zdravou kůži okolo ložisek. Je třeba zabránit přímému kontaktu přípravku Ameluz s očima či sliznicemi (dodržujte vzdálenost 1 cm). V případě náhodného kontaktu se doporučuje omytí vodou. Během celé fotodynamické terapie denním světlem se gel nemá otírat.

d) *Inkubace a ozáření denním světlem k léčbě AK:*

PDT přirozeným denním světlem:

Pokud jsou podmínky vhodné (viz bod a. Faktory, jež je nutné zohlednit před léčbou), pacienti mají vyjít ven do 30 minut po aplikaci gelu a zůstat na plném denním světle nepřetržitě po dobu 2 hodin. Pobyt ve stínu za horkého počasí je přípustný. Přerušování doby strávené venku je nutné vynahradit prodloužením doby osvitů. Zbývající gel je třeba odstranit po dokončení pobytu na světle.

PDT umělým denním světlem:

Aby mohlo dojít k dostatečné syntéze protoporphyrinu IX (PpIX), má být celková doba léčby (zahrnující inkubaci a ozařování) 2 hodiny, nemá ale přesáhnout 2,5 hodiny. Ozařování má však být zahájeno do 0,5 až 1 hodiny po aplikaci gelu, aby nedošlo k nadměrné kumulaci PpIX, jež by mohla zvýšit vnímání bolesti. Doba ozařování se může lišit vzhledem k různým charakteristikám (např. irradiance a světelné spektrum) zdravotnických prostředků s označením CE, jež slouží k PDT umělým denním světlem. Zařízení má vydávat světlo buď kontinuálního, nebo intermitentního spektra pokrývající jeden nebo více absorpčních vrcholů/pásů PpIX v rozmezí 400 až 750 nm. Všechna hodnocená zařízení emitující umělé denní světlo s prokázaným aktivačním působením na PpIX se zaměřila přinejmenším na červený absorpční vrchol PpIX na hodnotě zhruba 631 nm. Aby bylo zajištěno podání správné světelné dávky, je třeba brát v úvahu dávku světla a podmínky ozařování doporučené v návodu k použití výrobcem příslušného zařízení na umělé denní světlo. Minimální aplikovaná dávka na povrchu ložiska však nemá být nižší než ~ 14 J/cm². Pacient a obsluha zařízení mají dodržovat bezpečnostní pokyny, jež jsou přiloženy ke zdroji světla. Po dokončení pobytu na světle je třeba zbývající gel odstranit.

Ložiska mají být znovu vyšetřena po třech měsících a veškerá reziduální ložiska nebo pole pak mají být ošetřena znovu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, porfyriny, sóju, arašidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.
- Porfyrie.
- Znamé fotodermatózy s různým patologickým původem a frekvencí, např. metabolická onemocnění, jako je aminoacidurie, idiopatická či imunologická onemocnění, např. polymorfni reakce na světlo, genetická onemocnění, např. xeroderma pigmentosum, a onemocnění způsobená či zhoršovaná expozicí slunečnímu světlu, jako jsou lupus erythematosus nebo pemphigus erythematosus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko globální tranzitorní amnézie (TGA)

Fotodynamická terapie (PDT) může být ve velmi vzácných případech faktorem, který přispěje ke vzniku globální tranzitorní amnézie. Ačkoli přesný mechanismus není znám, může stres a bolest spojená s PDT zvyšovat riziko vzniku tranzitorní amnézie. Pokud je amnézie zjištěna, musí být PDT okamžitě ukončena (viz bod 4.8).

Použití imunosupresiv

Vzhledem k tomu, že pro účinek PDT je důležitá zánětlivá odpověď, byli z klinických hodnocení zkoumajících účinnost a bezpečnost přípravku Ameluz vyloučeni pacienti, kteří podstupovali imunosupresivní terapii. Neexistují žádné zkušenosti s použitím přípravku Ameluz u pacientů užívajících imunosupresiva. Použití imunosupresiv během léčby přípravkem Ameluz se proto nedoporučuje.

Přípravek Ameluz se nemá používat u krvácejících ložisek

Jakékoli krvácení je nutno zastavit před aplikací gelu. Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Ameluz u pacientů s dědičnými či získanými defekty koagulace. U těchto pacientů je třeba obzvláštní opatrnosti, aby během přípravy ložiska nedošlo ke krvácení (viz bod 4.2).

Riziko podráždění sliznice a oka

Přípravek Ameluz může vyvolat podráždění sliznice nebo oka. Pomocná látka natrium-benzoát může být mírně dráždivá pro pokožku, oči a sliznice.

Je třeba zvláštní opatrnosti, aby nedošlo k aplikaci přípravku Ameluz do očí nebo na sliznice.

V případě náhodného kontaktu je nutno opláchnout postižené místo vodou.

Přípravek Ameluz se nemá používat na kožních plochách zasažených jinými chorobami nebo pokud je na kůži tetování

Úspěch i hodnocení léčby může narušit, pokud jsou léčené oblasti postiženy přítomnými kožními chorobami (např. zánět kůže, lokalizovaná infekce, psoriáza, ekzém a maligní kožní nádory jiné, než pro které je přípravek indikován), či pokud je na nich tetování. S těmito situacemi nejsou zkušenosti.

Intenzivní příprava ložiska může vést ke zvýšení bolesti

Některé intenzivní protokoly přípravy ložiska (např. chemický peeling následovaný ablativním laserem) mohou zvýšit frekvenci a intenzitu vnímání bolesti během PDT. Tato skutečnost byla zjištěna v rámci PDT umělým denním světlem, je ale třeba ji brát v úvahu také u PDT červeným světlem a PDT přirozeným denním světlem.

Ameluz dočasně zvyšuje fototoxicitu

Jakýkoli typ UV-terapie musí být před léčbou ukončen. V rámci obecných opatření je třeba zabránit expozici ošetřovaných oblastí ložisek a okolní kůže slunečnímu světlu po dobu přibližně 48 hodin po ošetření. Současné užívání léčivých přípravků se známým fototoxickým nebo fotoalergickým potenciálem, jako jsou třešalka tečkovaná, griseofulvin, thiazidová diuretika, deriváty sulfonylurey,

fenthiaziny, sulfonamidy, chinolony a tetracykliny, může zvyšovat fototoxickou reakci na fotodynamickou terapii.

Riziko alergické reakce

Přípravek Ameluz obsahuje sójový lecithin a nemá být aplikován u pacientů se známou alergií na arašídů nebo sóju (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Ameluz po lokální aplikaci významně nezvyšuje přirozené plazmatické hladiny kyseliny aminolevulové nebo protoporphyrinu IX (viz bod 5.2).

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití kyseliny aminolevulové u těhotných žen jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Použití přípravku Ameluz v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se kyselina aminolevulová/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence nelze vyloučit. Kojení má být na dobu 12 hodin po léčbě přípravkem Ameluz přerušeno.

Fertilita

O účinku kyseliny aminolevulové na fertilitu nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ameluz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích s přípravkem Ameluz byly pozorovány lokální kožní reakce v místě aplikace u většiny subjektů léčených pro aktinickou keratózu a bazocelulární karcinom. To lze očekávat, protože terapeutický princip fotodynamické terapie je založen na fototoxických účincích protoporphyrinu IX, který je syntetizován z aktivní látky kyseliny aminolevulové.

Nejběžnějšími příznaky a symptomy jsou podráždění místa aplikace, erytém, bolest a edém. Intenzita těchto účinků závisí na typu ozáření používaného u fotodynamické terapie. Větší účinky korelují s vyšší rychlostí clearance u lamp s červeným světlem s úzkým spektrem (viz bod 5.1).

Ve vzácných případech nežádoucí účinky, např. bolest, vyžadovaly přerušování nebo ukončení ozařování.

Studie přípravku Ameluz používající přirozené a umělé denní světlo vykazovala podobné typy nežádoucích účinků. Intenzita některých nežádoucích účinků, a to zejména bolesti, však byla nižší, pokud byl Ameluz používán v kombinaci s PDT denním světlem.

Většina nežádoucích účinků se objevuje během ozařování nebo krátce po něm. Symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity (hodnocení výzkumníka na 4bodové škále) a ve většině případů přetrvávají 1 až 4 dny, v některých případech mohou ovšem přetrvávat 1 až 2 týdny i déle.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků u 624 subjektů vystavených fotodynamické léčbě přípravkem Ameluz v pivotních klinických hodnoceních je uvedena níže. Všechny tyto nežádoucí účinky byly nezávažné. Tabulka dále zahrnuje závažné nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (nemohou být určeny z dostupných údajů). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou uvedeny nežádoucí účinky v pořadí se snižující se závažností.

Tabulka 1: Souhrn souvisejících nežádoucích účinků hlášených u pacientů s fotodynamickou léčbou s kyselinou aminolevulovou

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Méně časté	V místě aplikace: pustuly Mimo místo aplikace: pustulózní vyrážka
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nervozita
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Globální tranzitorní amnézie (včetně zmatenosti a dezorientace)*, dysestezie
Poruchy oka	Méně časté	Edém očního víčka, rozmazané vidění, postižení zraku
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Puchýř, suchá kůže, petechie, napjatost kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	V místě aplikace: erytém, bolest (včetně palčivé bolesti), podráždění, svědění, edém, strupy, exfoliace, indurace, parestezie
	Časté	V místě aplikace: puchýřky, sekrece, eroze, reakce, diskomfort, hyperalgezie, krvácení, pocit tepla
	Méně časté	V místě aplikace: změna barvy, vřed, otok, zánět, infikovaný ekzém, hypersenzitivita* ¹ Jinde než v místě aplikace: zimnice, pocit horka, pyrexie, bolest, únava, vřed, otok
Poranění, otrava a procedurální komplikace	Méně časté	Sekrece z rány
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka

* Údaje z doby po uvedení na trh.

¹ Tato reakce se také objevuje před ozařováním.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování po lokální aplikaci je nepravděpodobné a nebylo v klinických studiích hlášeno. V případě náhodného požití přípravku Ameluz je systémová toxicita nepravděpodobná. Přesto se doporučuje ochrana před slunečním zářením po dobu 48 hodin a pozorování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, sensitizéry používané při fotodynamické terapii/radioterapii, ATC kód: L01XD04

Mechanismus účinku

Po lokální aplikaci kyseliny aminolevulové (ALA) je tato látka metabolizována na protoporfyrin IX (PpIX), fotoaktivní sloučeninu, která se akumuluje intracelulárně v léčených ložiscích. PpIX je aktivován ozářením světlem vhodné vlnové délky a energie. V přítomnosti kyslíku dochází ke tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů. To způsobuje poškození buněčných součástí a posléze zničení cílových buněk.

Když se přípravek Ameluz používá v rámci PDT protokolu s červeným světlem, PpIX se během inkubace kumuluje intracelulárně v cílových buňkách pod obvazem nepropustným pro světlo. Následné ozáření aktivuje kumulované porfyriny, a tím vede k fototoxicitě cílových buněk exponovaných světlu.

Používá-li se přípravek Ameluz v rámci PDT protokolů s přirozeným nebo umělým denním světlem, PpIX se během expozice světlu v cílových buňkách kontinuálně tvoří a aktivuje, což vede ke konstantnímu mikrofototoxickému účinku. Okluzní obvaz není nutný, avšak lze jej použít během inkubace u PDT umělým denním světlem.

PDT se zařízeními s umělým denním světlem prokázala srovnatelné účinky s PDT přirozeným denním světlem. Zařízení pro PDT umělým denním světlem se mohou lišit ve smyslu specifického světelného spektra, irradiance a doby ozařování. Analýza různých příkladů zařízení s umělým denním světlem (tj. MultiLite, Medisun PDT 9000 a indoorLux) naznačila, že všechna hodnocená zařízení aktivovala PpIX dostatečně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba aktinické keratózy (AK) a kancerizované plochy:

Účinnost a bezpečnost přípravku Ameluz při léčbě aktinické keratózy (AK) byly hodnoceny u 746 pacientů zařazených do klinických studií. Ve fázi III klinického zkoušení bylo přípravkem Ameluz léčeno celkem 486 pacientů. Všichni pacienti měli nejméně 4 malá až středně velká ložiska aktinické keratózy. Příprava místa aplikace a trvání inkubace byly provedeny podle popisu v bodě 4.2. Pokud ložiska nebo kancerizovaná pole nevyzímela za 12 týdnů po počátečním ošetření, byla ošetřena podruhé ve stejném režimu.

A) Fotodynamická terapie červeným světlem u AK obličeje a kůže vlasaté části hlavy

V randomizované, vůči pozorovateli zaslepené klinické studii ALA-AK-CT002 s 571 pacienty s AK a s dobou následného sledování v délce 6 a 12 měsíců byla testována non-inferiorita fotodynamické terapie s přípravkem Ameluz vůči komerčně registrovanému krému obsahujícímu 16 % methylaminolevulát (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoát]) a superiorita vůči placebo. Zdrojem červeného světla byla buď lampa s úzkým spektrem světla (Aktilite CL 128 nebo Omnilux PDT), nebo lampa se širším a spojitým světelným spektrem (Waldmann PDT 1200 L nebo Hydrosun Photodyn 505 nebo 750). Primárním cílovým parametrem bylo kompletní vymizení příznaků u pacienta 12 týdnů po poslední fotodynamické terapii. Přípravek Ameluz (78,2 %) byl významně účinnější než MAL (64,2 %, [97,5 % interval spolehlivosti: 5,9; ∞]) a placebo (17,1 %, [95 % interval spolehlivosti: 51,2; 71,0]). Celková rychlost vymizení ložisek byla vyšší u přípravku Ameluz (90,4 %) ve srovnání s MAL (83,2 %) a placebem (37,1 %). Rychlost vymizení a snášenlivost byly závislé na zdroji ozáření. Následující tabulka ukazuje účinnost a nežádoucí účinky: přechodnou bolest a erytém, které se objevují v místě aplikace během fotodynamické terapie s různými zdroji světla.

Tabulka 2a: Účinnost a nežádoucí účinky (přechodná bolest a erytém) vyskytující se v místě aplikace během fotodynamické léčby pro léčbu AK pomocí různých zdrojů světla v klinickém hodnocení ALA-AK-CT002

Zdroj světla	Léčivý přípravek	Celkové procento vymizení příznaků u pacientů (%)	Erytém v místě aplikace (%)			Bolest v místě aplikace (%)		
			mírný	střední	závažný	mírná	střední	závažná
Úzké spektrum	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Široké spektrum	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klinická účinnost byla znovu zhodnocena v rámci průběžných kontrol 6 a 12 měsíců po poslední fotodynamické terapii. Míra rekurence po 12 měsících byla mírně lepší u přípravku Ameluz (41,6 %, [95 % interval spolehlivosti: 34,4; 49,1]) oproti MAL (44,8 %, [95 % interval spolehlivosti: 36,8; 53,0]) a závisela na světelném spektru použitým pro ozáření, ve prospěch lamp s úzkým spektrem. Před zahájením fotodynamické terapie je třeba vzít v úvahu, že pravděpodobnost kompletního vymizení příznaků u subjektu 12 měsíců po posledním ošetření s použitím lamp s úzkým spektrem, respektive všech typů lamp, je 53,1 % a 47,2 % pro přípravek Ameluz a 40,8 % a 36,3 % pro léčbu MAL. Pravděpodobnost, že pacienti ve skupině léčené přípravkem Ameluz budou vyžadovat pouze 1 ošetření a za 12 měsíců po fotodynamické terapii budou zcela bez příznaků, byla 32,3 %, pro pacienty ve skupině léčené MAL byla v průměru 22,4 % pro všechny lampy.

Kosmetické výsledky hodnocené 12 týdnů po poslední fotodynamické terapii (příčemž základní sumační skóre 0 bylo vyloučeno) byly posuzovány jako: velmi dobré nebo dobré u 43,1 % subjektů ve skupině s přípravkem Ameluz, 45,2 % ve skupině s přípravkem MAL, 36,4 % ve skupině s placebem a jako neuspokojivé nebo omezené u 7,9 %, 8,1 %, respektive 18,2 % subjektů.

Přípravek Ameluz byl také srovnáván s léčbou placebem v randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii ALA-AK-CT003, do které bylo zařazeno 122 pacientů s AK. Zdroj červeného světla zabezpečoval buď úzké spektrum s vlnovou délkou přibližně 630 nm při intenzitě světla 37 J/cm² (Aktilite CL 128), nebo širší a spojité spektrum s vlnovou délkou od 570 do 670 nm a intenzitou světla 170 J/cm² (Photodyn 750). Primárním cílovým parametrem bylo kompletní vymizení příznaků u pacienta 12 týdnů po poslední fotodynamické terapii. Fotodynamická terapie přípravkem Ameluz (66,3 %) byla významně účinnější než placebo (12,5 %, p < 0,0001). Celková míra vymizení ložisek byla větší u přípravku Ameluz (81,1 %) ve srovnání s placebem (20,9 %). Rychlost vymizení a snášenlivost byly závislé na zdroji ozáření ve prospěch zdroje světla s úzkým spektrem. Klinická účinnost se udržela během kontrolního období 6 a 12 měsíců po poslední fotodynamické terapii. Před zahájením fotodynamické terapie je třeba vzít v úvahu, že pravděpodobnost kompletního vymizení příznaků u subjektu 12 měsíců po posledním ošetření s použitím lamp s úzkým spektrem, respektive všech typů lamp, je při ošetření přípravkem Ameluz 67,5 % a 46,8 %. Pravděpodobnost, že pacient bude vyžadovat pouze jedno ošetření přípravkem Ameluz a za 12 měsíců bude zcela bez příznaků, byla v průměru 34,5 % pro všechny lampy.

Tabulka 2b: Účinnost a nežádoucí účinky (přechodná bolest a erytém) vyskytující se v místě aplikace během fotodynamické léčby pro léčbu AK pomocí různých zdrojů světla v klinickém hodnocení ALA-AK-CT003

Zdroj světla	Léčivý přípravek	Celkové procento vymizení příznaků u pacientů (%)	Erytém v místě aplikace (%)			Bolest v místě aplikace (%)		
			mírný	střední	závažný	mírná	střední	závažná
Úzké spektrum	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Široké spektrum	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

U obou studií AK, ALA-AK-CT002 i ALA-AK-CT003, byla míra vymizení příznaků vyšší po ozáření přístroji se světlem úzkého spektra, ale u pacientů ozářených těmito přístroji se zvýšila incidence a intenzita problémů v místě aplikace (např. přechodná bolest, erytém) (viz tabulky nahoře a bod 4.8).

Kosmetické výsledky byly hodnoceny jako velmi dobré a dobré u 47,6 % subjektů ve skupině s přípravkem Ameluz ve srovnání s 25,0 % subjektů ve skupině s placebem. Kosmetické výsledky byly hodnoceny jako neuspokojivé nebo omezené u 3,8 % subjektů ve skupině léčené přípravkem Ameluz a u 22,5 % subjektů ve skupině léčené placebem.

Kancerizované pole je charakterizované oblastí kůže, kde se nachází více lézí AK a kde je pravděpodobný výskyt aktinického poškození v hlubších vrstvách a v okolní oblasti (koncept známý jako kancerizované pole nebo změna pole); rozsah této oblasti nemusí být zřejmý při vizuálním nebo fyzikálním vyšetření. Ve třetím randomizovaném, dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení ALA-AK-CT007, do něhož bylo zařazeno 87 pacientů, byl srovnáván přípravek Ameluz s placebem u celých ošetřených polí (plošná kancerizace) obsahujících 4 až 8 ložisek aktinické keratózy (AK) o ploše maximálně 20 cm². Zdroj červeného světla poskytoval úzké spektrum o vlnové délce okolo 635 nm při dávce záření 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz byl superiorní vůči placebu, pokud jde o kompletní vymizení příznaků u pacientů (90,9 % u přípravku Ameluz ve srovnání s 21,9 % u placeba; $p < 0,0001$) a úplné vymizení ložiska (94,3 % u přípravku Ameluz ve srovnání s 32,9 % u placeba; $p < 0,0001$) za 12 týdnů po poslední fotodynamické léčbě (PDT).

U 96,9 % pacientů s AK na obličeji nebo na čele došlo k vymizení všech ložisek; u 81,8 % pacientů s AK na kůži hlavy došlo k úplnému vymizení. Mírně závažná ložiska vymizela u 99,1 % pacientů léčených přípravkem Ameluz ve srovnání se 49,2 % pacientů léčených placebem. U středně závažných ložisek došlo u pacientů léčených přípravkem Ameluz k vymizení u 91,7 % pacientů, zatímco u pacientů, jimž bylo podáno placebo, to bylo 24,1 %. Pouze po 1 PDT došlo u pacientů léčených přípravkem Ameluz k úplnému vymizení v 61,8 % případů ve srovnání s 9,4 % pacientů, jimž bylo podáno placebo; k úplnému vymizení ložisek došlo u 84,2 % pacientů léčených přípravkem Ameluz a u 22,0 % pacientů léčených placebem.

Klinická účinnost byla zachována během období následného sledování v délce 6 a 12 měsíců po poslední PDT. Po léčbě přípravkem Ameluz se po 6 měsících znovu objevilo 6,2 % lézí, po 12 měsících to bylo dalších 2,9 % (placebo: 1,9 % po 6 měsících a dalších 0 % po 12 měsících). Výskyt rekurence po 6 měsících činil u pacientů léčených přípravkem Ameluz 24,5 % a 14,3 % u pacientů, jimž bylo aplikováno placebo, po 12 měsících to bylo dalších 12,2 % u pacientů s přípravkem Ameluz a 0 % u pacientů s placebem.

Léčba polí aplikovaná v této studii umožnila vyhodnocení výchozích změn kvality kůže a 6 a 12 měsíců po poslední PDT (z hlediska závažnosti). Procento pacientů s poruchou kůže před PDT a 12 měsíců po PDT je uvedeno v tabulce níže. Všechny parametry kvality kůže v ošetřeném místě se soustavně zlepšovaly až do časového bodu 12měsíčního následného sledování.

Tabulka 3a: Parametry kvality kůže u ošetřené plochy během 12měsíčního následného sledování (ALA-AK-CT007)

Typ poškození kůže	Závažnost	AMELUZ		Placebo	
		Před PDT (%)	12 měsíců po PDT (%)	Před PDT (%)	12 měsíců po PDT (%)
Hrubost/ suchost/ šupinatění	Žádná	15	72	11	58
	Mírná	50	26	56	35
	Střední/závažná	35	2	33	8
Hyperpigmentace	Žádná	41	76	30	62
	Mírná	52	24	59	35
	Střední/závažná	7	0	11	4
Hypopigmentace	Žádná	54	89	52	69
	Mírná	43	11	44	27

	Střední/závažná	4	0	4	4
Skvrnitá či nepravidelná pigmentace	Žádná	52	82	48	73
	Mírná	44	17	41	15
	Střední/závažná	4	2	11	12
Zjizvení	Žádná	74	93	74	89
	Mírná	22	7	22	12
	Střední/závažná	4	0	4	0
Atrofie	Žádná	69	96	70	92
	Mírná	30	4	30	8
	Střední/závažná	2	0	0	0

B) Fotodynamická terapie červeným světlem u AK v oblasti trupu, krku a končetin

V klinickém hodnocení ALA-AK-CT010 byla účinnost přípravku Ameluz při léčbě AK na jiných oblastech těla (končetiny, trup a krk) srovnávána s podáváním placebo v randomizovaném, dvojité zaslepeném, intraindividuálním klinickém hodnocení fáze III, jež porovnávalo 50 pacientů se 4-10 ložisky AK na opačné straně končetin a/nebo trupu/krku. Zdroj červeného světla poskytoval světlo úzkého spektra o vlnové délce zhruba 635 nm při dávce záření 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primárním cílovým parametrem bylo úplné vymizení ložisek 12 týdnů po poslední fotodynamické terapii. Přípravek Ameluz byl superiorní vůči placebo v aspektu průměrné rychlosti úplného vymizení ložisek (86,0 % u přípravku Ameluz vs. 32,9 % u placebo) a míry úplného vymizení u pacientů (67,3 % u přípravku Ameluz vs. 12,2 % u placebo), kontrolovaných 12 týdnů po poslední PDT. Počet ložisek, která zkoušející vyhodnotil jako úplně vymizelá a která současně vymizela i podle výsledků histopatologického vyšetření biopsie, byl však v obou skupinách nižší: 70,2 % ve skupině s přípravkem Ameluz a 19,1 % ve skupině s placebem.

C) Fotodynamická terapie přirozeným denním světlem u AK v obličeji nebo na kůži vlasaté části hlavy

Účinnost přípravku Ameluz v kombinaci s PDT přirozeným denním světlem byla zkoumána v randomizované, vůči pozorovateli zaslepené, intraindividuální klinické studii fáze III (ALA-AK-CT009), do níž bylo zařazeno 52 pacientů s 3-9 AK na každé straně obličeje a/nebo skalpu. Ameluz byl zkoumán na non-inferioritu vůči krému obsahujícímu 16 % methyl-aminolevulinátu (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoát]), který je komerčně schválen pro PDT přirozeným denním světlem. Každá strana obličeje/skalpu byla ošetřena jedním z těchto dvou přípravků. PDT přirozeným denním světlem byla provedena venku za plného denního světla nepřetržitě po dobu 2 hodin. Za slunných dnů mohli pacienti pobývat ve stínu, pokud se necítili dobře na přímém denním světle. Déšť nebo doba, kterou bylo nutné strávit uvnitř, odpovídajícím způsobem prodloužily dobu pobytu venku. V některých částech Evropy nemusí být v zimních měsících denní světlo pro fototerapii přirozeným denním světlem s přípravkem Ameluz postačující. Fotodynamická terapie přirozeným denním světlem s přípravkem Ameluz je možná po celý rok v jižní Evropě, od února do října ve střední Evropě a od března do října v severní Evropě.

Míra vymizení celých ložisek při použití přípravku Ameluz v kombinaci s jednou PDT přirozeným denním světlem byla 79,8 % ve srovnání s 76,5 % pro komparátor MAL. Studie prokázala non-inferioritu přípravku Ameluz ve srovnání s krémem MAL [97,5% interval spolehlivosti 0,0]. Nežádoucí příhody a snášenlivost byly u obou přípravků srovnatelné. Klinická účinnost byla znovu hodnocena při následných návštěvách 6 a 12 měsíců po poslední PDT přirozeným denním světlem. Průměrná míra rekurence ložisek po 12 měsících byla numericky nižší u přípravku Ameluz (19,5 %) oproti MAL (31,2 %).

Tabulka 3b: Vymizení celých ložisek (procento úplného vymizení jednotlivých ložisek) v klinickém hodnocení ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Průměr ± SD (%)	N	MAL Průměr ± SD (%)	Nižší 97,5% interval spolehlivosti	P hodnota
PPS – non-inferiorita	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – superiorita	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Léčba bazocelulárního karcinomu (BCC):

Účinnost a bezpečnost přípravku Ameluz při léčbě bazocelulárního karcinomu (BCC) s tloušťkou <2 mm byly hodnoceny u 281 pacientů zařazených do klinické studie fáze III (ALA-BCC-CT008). V této studii bylo přípravkem Ameluz léčeno celkem 138 pacientů. Všichni pacienti měli 1 až 3 ložiska BCC na obličeji/čele, skalpu bez vlasového pokryvu, končetinách a/nebo na krku či trupu. V této studii byla fotodynamická léčba s přípravkem Ameluz hodnocena z hlediska non-inferiority vůči krému obsahujícímu 16 % methyl-aminolevulinátu (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoát]). Zdroj červeného světla poskytoval úzké spektrum o vlnové délce okolo 635 nm při dávce záření 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primárním cílovým parametrem bylo úplné vymizení u pacienta 12 týdnů po poslední fotodynamické léčbě.

Rychlost úplného vymizení u pacientů byla u přípravku Ameluz 93,4 % ve srovnání s 91,8 % u komparátoru MAL. Studie prokázala non-inferioritu přípravku Ameluz ve srovnání s krémem MAL [97,5% interval spolehlivosti -6,5]. Z ložisek BCC jich při použití přípravku Ameluz bylo odstraněno 94,6 %, při použití MAL to bylo 92,9 %. U nodulárního BCC bylo při použití přípravku Ameluz odstraněno 89,3 % ložisek, při použití MAL to bylo 78,6 %. Nežádoucí účinky a snášenlivost byly u obou přípravků srovnatelné.

Klinická účinnost byla znovu hodnocena během období následného sledování v délce 6 a 12 měsíců po poslední fotodynamické léčbě. Míra rekurence ložisek po 6 a 12 měsících byla 2,9 % . resp. 6,7 %, u přípravku Ameluz a 4,3 %, resp. 8,2 % u MAL.

Tabulka 4: Účinnost PDT pro léčbu BCC u všech pacientů a vybraných podskupin v klinickém hodnocení ALA-BCC-CT008

	Ameluz Počet pacientů n (%)	Ameluz Úplné vymizení u pacientů n (%)	Ameluz Úplné vymizení ložisek n (%)	MAL Počet pacientů n (%)	MAL Úplné vymizení u pacientů n (%)	MAL Úplné vymizení ložisek n (%)
Celkem	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Podskupiny:						
Pacienti s více než 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	Neuplatňuje se	16 (14,5)	14/16 (87,5)	Neuplatňuje se
Superficiální (pouze)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulární (pouze)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Jiné (včetně smíšeného s/n BCC)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Tloušťka >1 mm	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	8/11 (72,7)	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se	8/12 (66,7)
BCC na hlavě (pouze)	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 (pouze)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Distribuce pacientů v podskupinách byla podobná u obou přípravků a představuje distribuci v celkové populaci, kde se více než 70 % BCC nachází v oblasti hlavy a trupu. BCC umístěný v této oblasti patří hlavně do superficiálního podtypu. I když jsou velikosti podskupin příliš malé, aby bylo možné odvodit zásadní závěry pro jednotlivé skupiny, distribuce obou přípravků do příslušných podskupin je velmi podobná. Proto se zdá, že není možné, že by to mohlo mít negativní vliv na non-inferioritu tvrzení primárního cílového parametru nebo obecných trendů zjištěných ve všech podskupinách.

V klinickém hodnocení, jehož cílem bylo zkoumat senzibilizační potenciál ALA (kyseliny aminolevulové) u 216 zdravých subjektů, se u 13 subjektů (6 %) vyvinula alergická kontaktní dermatitida po soustavné 21denní expozici dávkám ALA, které byly vyšší než dávky normálně používané pro léčbu AK. Alergická kontaktní dermatitida nebyla za normálních podmínek léčby zjištěna.

Závažnost ložisek aktinické keratózy byla posouzena podle škály popsané Olsenem a kol., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743):

Stupeň		Klinický popis stupňů závažnosti
0	žádný	Není přítomno ložisko AK, ani viditelné ani hmatné
1	mírný	ploché, růžové makuly bez známek hyperkeratózy a erytému, mírná palpovatelnost, AK lépe hmatná než viditelná
2	střední	růžové až načervenalé papuly a erytematózní plaky s hyperkeratotickým povrchem, středně silná AK, která může být snadno pozorována a palpována
3	závažný	velmi silná vrstva AK / nebo zjevná AK

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ameluz u všech podskupin pediatrické populace s aktinickou keratózou. Pro bazocelulární karcinom existuje zproštění pro danou kategorii. (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

In vitro byla studována kožní absorpce do lidské kůže s použitím přípravku Ameluz obsahujícího radioaktivně značenou kyselinu aminolevulovou (ALA). Po 24 hodinách dosahovala střední kumulativní absorpce (včetně akumulace v dermis) lidskou kůží 0,2 % podané dávky. Nebyly provedeny odpovídající studie na lidské kůži s ložisky aktinické keratózy a/nebo zhrubělým povrchem.

Distribuce

Ve fázi II klinického zkoušení byly měřeny hladiny aminolevulové kyseliny a protoporfyrinu IX v séru a hladiny ALA v moči před podáním přípravku Ameluz v rámci fotodynamické léčby a za 3 hodiny a 24 hodin po podání. Žádná z hladin po podání dávky nebyla zvýšena ve srovnání s přirozeně se vyskytujícími hladinami před dávkou, což ukazuje na absenci významné systémové absorpce po lokální aplikaci.

U 12 pacientů s nejméně 10 mírnými až středně závažnými AK na obličeji nebo na čele byla provedena farmakokinetická studie maximálního použití. Byla jim aplikována celá tuba placeba a přípravku Ameluz, poté následovala PDT ve fixním pořadí s eliminačním obdobím v délce 7 dní s cílem stanovit výchozí koncentrace ALA a PpIX a plazmatické koncentrace závislé na přípravku Ameluz. U většiny pacientů bylo pozorováno až 2,5násobné zvýšení základních plazmatických koncentrací ALA během prvních 3 hodin po aplikaci přípravku Ameluz, což je stále v normálním rozmezí dříve hlášených a publikovaných koncentrací endogenní ALA. Plazmatické koncentrace

metabolitu PpIX byly u všech pacientů celkově nízké a u žádného z pacientů nebylo po aplikaci přípravku Ameluz zjištěno zjevné zvýšení plazmatických koncentrací PpIX.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě studií kožní toxicity nebo studií toxicity opakované dávky, genotoxicity a reprodukční toxicity udávaných v literatuře, neexistují klinická data, která by odhalovala speciální nebezpečí pro člověka.

S látkou ALA nebyly provedeny studie kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina
Sójový lecithin
Polysorbát 80
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Isopropylalkohol
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Natrium-benzoát (E 211)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neporušená tuba: 24 měsíců
Po jeho prvním otevření: 4 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Po prvním otevření: Uchovávejte v dobře uzavřené tubě.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující jednu hliníkovou tubu s vnitřním potahem epoxyfenolu a latexovým uzávěrem a šroubovacím uzávěrem z polyethylenu vysoké hustoty. Tuba obsahuje 2 g gelu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Každá lampa má být používána podle příručky uživatele. Používány mají být pouze lampy s označením CE, vybavené nezbytnými filtry a/nebo odrazovými zrcadly pro minimalizaci působení vysoké teploty, modrého světla (pouze pro PDT červeným světlem) a ultrafialového (UV) záření. Před použitím příslušného světelného zdroje musejí být zkontrolovány technické specifikace přístroje a musejí být splněny požadavky na určené světelné spektrum. Jak pacient, tak zdravotnický personál provádějící fotodynamickou terapii se mají řídit bezpečnostními instrukcemi dodávanými společně s používaným světelným zdrojem. Během ozařování mají pacient i zdravotnický personál nosit vhodné ochranné brýle určené pro PDT červeným světlem, a kde se to doporučuje, ochranné brýle určené pro

PDT umělým denním světlem. Není třeba chránit zdravou neošetřovanou kůží v okolí ošetřovaného ložiska.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/740/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. prosince 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 21. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného odpovědných za propouštění šarží

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ameluz 78 mg/g gel
acidum aminolevulinicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram obsahuje acidum aminolevulinicum 78 mg
(ve formě acidi aminolevulinici hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Xanthanová klovatina, sójový lecithin, polysorbát 80, triacylglyceroly se středním řetězcem, isopropylalkohol, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, natrium-benzoát (E 211), čištěná voda. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

2 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Kožní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte 4 měsíce po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Po prvním otevření: Uchovávejte v dobře uzavřené tubě.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/740/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo} [kód přípravku]

SN {číslo} [sériové číslo]

NN {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Tuba

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ameluz 78 mg/g gel
acidum aminolevulinicum
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 g

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ameluz 78 mg/g gel
acidum aminolevulinicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ameluz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ameluz používat
3. Jak se přípravek Ameluz používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ameluz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ameluz a k čemu se používá

Přípravek Ameluz obsahuje léčivou látku kyselinu aminolevulovou. Používá se k **léčbě**:

- mírně hmatné až středně silné **aktinické keratózy** nebo celých polí postižených aktinickou keratózou u dospělých. U aktinické keratózy se jedná o určité změny ve vnější vrstvě kůže, které mohou vést k nádorovému onemocnění kůže.
- **superficiálního (povrchového) anebo nodulárního (uzlovitého) bazocelulárního karcinomu**, u něhož není vhodná chirurgická léčba v důsledku nemocnosti související s léčbou anebo špatného kosmetického výsledku u dospělých. Bazocelulární karcinom je druhem rakoviny kůže, který může způsobit zarudlé, šupinaté skvrny nebo jednu či několik malých bulek, jež snadno krvácejí a nehojí se.

Po aplikaci se léčivá látka přípravku Ameluz přemění na fotoaktivní látku, která se hromadí v postižených buňkách. Ozáření vhodným světlem vede ke tvorbě reaktivních molekul obsahujících kyslík, které působí proti cílovým buňkám. Tato léčba je známá jako fotodynamická terapie (PDT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ameluz používat

Nepoužívejte přípravek Ameluz

- jestliže jste **alergický(á)** na
 - kyselinu aminolevulovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
 - fotoaktivní látky známé jako porfyriny
 - sóju nebo arašídy
- jestliže máte poruchu tvorby krevního pigmentu zvanou **porfyrie**
- jestliže máte **jiné kožní onemocnění způsobené expozicí světlu**, nebo které by se expozicí světlu mohlo zhoršit

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ameluz se poraďte se svým lékařem.

- Ve velmi vzácných případech může fotodynamická léčba zvyšovat riziko vzniku dočasné ztráty paměti.
- Pokud užíváte imunosupresiva, použití přípravku Ameluz se nedoporučuje.
- Přípravek Ameluz se nemá nanášet
 - na krvácející ložiska,
 - do očí nebo na sliznice.
 - na oblasti kůže postižené jinými onemocněními nebo na místa s tetováním, protože by to mohlo ztěžovat úspěšnost a hodnocení léčby.
- Intenzivní příprava ložiska (např. chemický peeling následovaný tzv. ablativním laserem, který odstraňuje horní vrstvičku kůže) může při PDT způsobit zvýšenou bolest.
- Jakýkoli typ terapie UV zářením musí být ukončen před léčbou.
- Je třeba zabránit tomu, aby ošetřovaná ložiska a okolní kůže byla vystavena slunečnímu světlu po dobu přibližně 48 hodin po ošetření.

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících se kromě velmi vzácných případů aktinická keratóza a bazocelulární karcinom nevyskytují.

Další léčivé přípravky a přípravek Ameluz

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které posilují alergické nebo jiné škodlivé reakce po expozici světlu, jako jsou

- **třezalka tečkovaná** nebo přípravky z třezalky: léky k léčbě deprese
- **griseofulvin**: lék k léčbě plísňovým infekcím
- **léky ke zvýšení výdeje vody** ledvinami s léčivou látkou nejčastěji nazývanou jménem končícím jako „-thiazid“ nebo „-tizid“, jako je hydrochlorothiazid
- určité **léky k léčbě cukrovky**, jako jsou glibenklamid, glimepirid
- **léky k léčbě psychických poruch, pocit na zvracení nebo zvracení** s léčivou látkou nejčastěji nazývanou jménem, které končí jako „azin“, jako je fenothiazin
- **léky k léčbě bakteriálních infekcí** s léčivou látkou, jejíž jméno začíná jako „sulfa-“ nebo končí jako „-oxacin“ nebo „-cyklin“, jako je tetracyklin

Těhotenství a kojení

Podávání přípravku Ameluz v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, protože nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Kojení má být přerušeno po dobu 12 hodin po aplikaci přípravku Ameluz.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ameluz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Ameluz obsahuje

- 2,4 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom gramu gelu. Natrium-benzoát může způsobit místní podráždění.
- sójový lecithin: jestliže jste alergičtí na arašídy nebo sóju, nepoužívejte tento přípravek.

3. Jak se přípravek Ameluz používá

Ameluz se používá pouze na kůži. Léčba spočívá v aplikaci přípravku Ameluz a vystavení světlu. Léčebné sezení může být prováděno u jednoho nebo více ložisek nebo celých polí. Zdrojem ozáření pro léčbu ložisek nebo ploch aktinické keratózy může být denní světlo (přirozené či umělé) nebo

speciální lampa s červeným světlem. Lékař rozhodne, jakou možnost léčby použít v závislosti na ložiscích.

Zdrojem ozáření pro PDT u léčby aktinické keratózy v oblasti trupu, krku a končetin a bazocelulárního karcinomu má vždy být lampa s červeným světlem.

Léčba ložisek nebo polí aktinických keratóz a bazocelulárního karcinomu pomocí lampy s červeným světlem

Pro použití přípravku Ameluz s lampou s červeným světlem je nutné speciální vybavení a znalosti fotodynamické léčby. Proto se tento druh léčby provádí v ordinaci lékaře.

Příprava ložisek

Místo aplikace se otře bavlněným tamponem nasáklým alkoholem, aby se kůže odmastila. Šetrně se odstraní šupiny a krusty a povrch všech ložisek se jemně zdrsní. Postupuje se opatrně, aby se předešlo krvácení.

Aplikace gelu

Přípravek Ameluz se aplikuje tak, aby vytvořil film o tloušťce přibližně 1 mm na celém ložisku či ploše a v přilehlé oblasti v rozsahu přibližně 5 mm, a to pomocí konečků prstů chráněných rukavicí nebo špachtle. Dodržujte vzdálenost minimálně 1 cm od očí a sliznic. Pokud dojde ke kontaktu, opláchněte vodou.

Gel má zasychat po dobu přibližně 10 minut, poté se umístí na ošetřovanou oblast obvaz nepropustný pro světlo. Obvaz se odstraní po 3 hodinách. Zbývající gel se setře.

Ozáření lampou s červeným světlem

Po očištění je celá léčená oblast ozářena zdrojem červeného světla. Účinnost a nežádoucí účinky jako přechodná bolest jsou závislé na používaném světelném zdroji. Jak pacienti, tak zdravotníci pracovníci se mají řídit bezpečnostními instrukcemi dodávanými spolu se zdrojem světla používaným během terapie. Všichni mají nosit během ozařování ochranné brýle. Není nutné chránit zdravou kůži, která není ošetřována.

Léčba ložisek a ploch s aktinickými keratózami na obličejí a kůži vlasaté části hlavy přirozeným denním světlem

Faktory, jež je nutné zohlednit před léčbou

Léčbu přirozeným denním světlem používejte pouze tehdy, je-li počasí vhodné k pohodlnému pobytu venku po dobu dvou hodin (při teplotách > 10 °C). Pokud je počasí deštivé nebo je pravděpodobné, že tomu tak bude, nemá se léčba přirozeným denním světlem používat.

Příprava ložisek

Naneste ochranný krém na pokožku vystavenou slunci 15 minut před léčbou ložisek. Používejte pouze krém s chemickými filtry a SPF 30 nebo vyšším. Nepoužívejte ochranný krém s fyzikálními filtry, jako je oxid titaničitý a oxid zinečnatý, neboť tyto filtry inhibují absorpci světla, a mohou proto mít vliv na účinnost.

Poté otřete ošetřovanou plochu bavlněným tamponem nasáklým alkoholem, aby bylo zajištěno odmaštění kůže. Pečlivě odstraňte šupiny a krusty a jemně zdrsněte povrchy všech ložisek. Postupujte opatrně, aby se předešlo krvácení.

Aplikace gelu

Ameluz aplikujte v tenké vrstvě na celá ložiska nebo plochy a přibližně na 5 mm okolní oblasti pomocí konečků prstů chráněných rukavicí nebo pomocí špachtle.

Zabraňte kontaktu s očima a sliznicemi a dodržujte vzdálenost alespoň 1 cm. Dojde-li ke kontaktu, opláchněte zasažené místo vodou.

Obvaz nepropustný pro světlo není nutný. Během celé fotodynamické terapie přirozeným denním světlem gel neotírejte.

Ozáření přirozeným denním světlem k léčbě aktinické keratózy

Pokud jsou podmínky (počasí) vhodné (viz výše; Faktory, jež je nutné zohlednit před léčbou), máte vyjít ven do 30 minut po aplikaci gelu a zůstat nepřetržitě na plném denním světle po dobu 2 hodin. Pobyt ve stínu za horkého počasí je přípustný. Pokud je pobyt venku přerušen, je nutné to vynahradit prodloužením doby osvitů. Po dvou hodinách vystavení světlu zbývající gel smyjte.

Léčba ložisek a ploch s aktinickými keratózami na obličejích a kůži vlasaté části hlavy pomocí lampy s umělým denním světlem

Pro použití přípravku Ameluz s lampou s umělým denním světlem je nutné speciální vybavení a znalosti fotodynamické léčby. Proto se tento druh léčby provádí v ordinaci lékaře.

Příprava ložisek

Místo aplikace se otře bavlněným tamponem nasáklým alkoholem, aby se kůže odmastila. Šetrně se odstraní šupiny a krusty a povrch všech ložisek se jemně zdrsní. Postupuje se opatrně, aby se předešlo krvácení.

Aplikace gelu

Ameluz se aplikuje v tenké vrstvě na celá ložiska nebo plochy a přibližně na 5 mm okolní oblasti pomocí konečků prstů chráněných rukavicí nebo pomocí špachtle. Je třeba dodržet vzdálenost alespoň 1 cm od očí a sliznic. Dojde-li ke kontaktu, opláchněte zasažené místo vodou.

Inkubace a ozařování lampou s umělým denním světlem

Po aplikaci má být celková doba léčby (zahrnující inkubaci neboli dobu působení a ozařování) 2 hodiny, nemá ale překročit 2,5 hodiny. Ozařování se však má zahájit do 0,5 až 1 hodiny po nanesení gelu. Okluzní obvaz není během inkubace nutný. Je možné jej použít, nejpozději před ozařováním však má být odstraněn. Pacienti i zdravotničtí pracovníci mají během léčby dodržovat bezpečnostní pokyny, jež jsou přiloženy ke zdroji světla. Zdravou neléčenou kůži není třeba chránit. Zbývající gel se má po dokončení pobytu na světle setřít.

Počet ošetření

- Ložiska a plochy aktinické keratózy se léčí jedním sezením.
- Bazocelulární karcinom se léčí dvěma sezeními, mezi nimiž musí být interval jednoho týdne.

Léčená ložiska je nutné vyšetřit 3 měsíce po léčbě. Lékař rozhodne, jak dobře každé ložisko reagovalo, a léčba může být v té době zopakována.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky v místě aplikace se objevují u přibližně 9 z 10 pacientů a ukazují, že postižené buňky reagují na léčbu.

Obecně jsou nežádoucí účinky mírné až střední intenzity a v typickém případě se objeví během ozáření nebo po 1 až 4 dnech. V některých případech mohou nicméně přetrvávat 1 až 2 týdny i déle. Ve vzácných případech může být vzhledem k nežádoucím účinkům, např. bolesti, nutné ozařování přerušit nebo ukončit. Po delších obdobích má léčba přípravkem Ameluz často za následek pokračující zlepšení parametrů kvality kůže.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny při použití přípravku Ameluz s lampou s červeným světlem. Ve studii přípravku Ameluz s využitím přirozeného nebo umělého denního světla se vyskytly podobné typy nežádoucích účinků, avšak zvláště u bolesti s nižší intenzitou. Některé reakce v místě aplikace byly pozorovány před použitím světla.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- reakce v místě aplikace
 - zarudnutí kůže
 - bolesti (včetně pálení)
 - podráždění
 - svědění
 - otok tkáně způsobený nadměrným množstvím tekutiny
 - strupy
 - šupinatění kůže
 - ztvrdnutí
 - abnormální pocit, jako je píchání, brnění nebo necitlivost

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- reakce v místě aplikace
 - puchýřky
 - sekrece
 - oděrka
 - jiná reakce
 - pocit nepohody
 - zvýšená citlivost vůči bolesti
 - krvácení
 - pocit tepla
- bolest hlavy

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- reakce v místě aplikace
 - změna barvy
 - pustuly (vřídky naplněné hnisem)
 - vřed
 - otok
 - zánět
 - ekzém s vřídky naplněnými hnisem (pustulami)
 - alergická reakce¹
- puchýř
- suchá kůže
- otok očního víčka způsobený nadměrným množstvím tekutiny, rozmazané vidění nebo postižení zraku
- nepříjemný, abnormální dotyk
- zimnice
- pocit horka, horečka, nával horka
- dočasná ztráta paměti¹
- bolest
- nervozita
- sekrece z rány
- únava
- vyrážka, červené nebo fialové skvrny na těle
- vřed
- otok
- napjatost kůže

¹ Údaje z doby po uvedení přípravku na trh

Hlášení nežádoucích účinků:

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ameluz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na tubě a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Po prvním otevření: Uchovávejte v dobře uzavřené tubě. Otevřené tuby znehodnoťte 4 měsíců po otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ameluz obsahuje

- Léčivou látkou je acidum aminolevulinicum.
Jeden g přípravku Ameluz obsahuje acidum aminolevulinicum 78 mg (ve formě acidu aminolevulinici hydrochloridum).
- Pomocnými látkami jsou:
dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, isopropylalkohol, polysorbát 80, čištěná voda, natrium-benzoát (E 211), dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, sójový lecithin, triacylglyceroly se středním řetězcem, xanthanová klovatina. Viz bod 2.

Jak přípravek Ameluz vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ameluz je bílý až nažloutlý gel.

Jedna krabička obsahuje jednu hliníkovou tubu uzavřenou polyethylenovým šroubovacím uzávěrem s 2 g gelu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.