

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ameluz 78 mg/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g geeli sisaldab 78 mg 5-aminolevuliinhapet (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 g geeli sisaldab 2,4 mg naatriumbensoati (E211), 3 mg sojafosfatidüülkoliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.

Valge kuni kollakas geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõduka aktiinilise keratoosi ehk kiirguskeratoosi (raskusaste Olseni skaalal 1...2; vt lõik 5.1) ja prekantseroosete piirkondade ravi täiskasvanutel.

Pindmise ja/või sõlmelise basaarakulise vähi ravi täiskasvanutel, juhul kui seda ei saa ravida kirurgiliselt võimaliku raviga seotud suremuse ja/või halva kosmeetilise tulemuse tõttu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine täiskasvanutel

Näol ja peanahal esineva aktiinilise keratoosi ravis on ühe või mitme lesiooni või kogu prekantseroosse piirkonna (piiratud nahapiirkonnad, kus on mitu aktiinilisest ja päikesekahjustusest ümbritsetud aktiinilise keratoosi lesiooni) korral näidustatud üks fotodünaamilise ravi kuur (loomulik päevavalgusega või punase valgusega või kunstliku päevavalguse lambiga).

Kehatüvel, kaelal või jäsemetel esineva aktiinilise keratoosi ravis on näidustatud üks fotodünaamilise ravi kuur kitsa spektriga punase valgusega lambiga.

Kolm kuud pärast ravi tuleb kiirguskeratoosi lesioone või piirkondi hinnata. Ravitud lesioone või piirkondi, mis ei ole 3 kuu möödumisel täielikult paranenud, ravitakse uuesti.

Basaarakulise vähi ravis on ühe või mitme lesiooni korral näidustatud kaks fotodünaamilise ravi kuuri punase valgusega lambiga ligikaudu ühenädalase intervalliga kuuride vahel. Basaarakulise vähi lesioone tuleb hinnata kolm kuud pärast viimast ravikuuri. Ravitud lesioone, mis ei ole 3 kuu möödumisel täielikult paranenud, ravitakse uuesti.

Lapsed

Lastel ei ole Ameluzi kasutamine asjakohane. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ameluz on kutaaneks kasutamiseks.

Ameluzi võib manustada fotodünaamilise ravi kogemusega arsti, meditsiiniõe või tervishoiutöötaja juhendamisel. Kui on vaja kasutada punase valgusega või kunstliku päevavalgusega lampi, peab raviprotseduuri tegema tervishoiutöötaja.

Aktiinilise keratoosi, prekantseroosete piirkondade ja basaarakulise vähi ravi punase valgusega lambiga:

- a) *Lesioonide ettevalmistamine:* enne Ameluzi manustamist tuleb kõik lesioonid hoolikalt etanooli või isopropanooliga immutatud vatipadjakesega üle pühkida, et nahk oleks rasvavaba. Nahaketud ja koorikud tuleb hoolikalt eemaldada ning samuti tuleb lesioonide pinda ettevaatlikult karestada, jälgides, et ei tekiks veritsust. Sõlmelise basaarakulise vähi lesioonid on sageli kaetud terve epidermise keratiinikihiga, mis tuleb eemaldada. Paljastunud kasvajamaterjal tuleb ettevaatlikult eemaldada, jälgides, et väljalõikeid ei tehta väljaspool kasvaja piire.
- b) *Geeli manustamine:* Ameluz kantakse lesioonile või kogu prekantseroossele piirkonnale ja nende ümbrus ligikaudu 5 mm ulatuses tuleb katta 1 mm paksuse geelikihiga (ligikaudu 20 cm² suurune ala ühe tuubi kohta). Geel tuleb peale kanda kinnastatud sõrmeotste või spaatliga ja sellel tuleb lasta kuivada ligikaudu 10 minutit, seejärel kaetakse ravitav koht valguskindla sidemega. Pärast 3-tunnist inkubatsiooni tuleb kate eemaldada ja geelijäägid ära pühkida. Geeli tohib kanda tervetele nahapiirkondadele lesioonide ümbruses. Tuleb vältida Ameluzi otsest kokkupuudet silmade või limaskestadega (vahekaugus peab olema 1 cm). Juhusliku kokkupuute korral on soovitatav neid kohti loputada veega.
- c) *Valgustamine:* pärast lesioonide puhastamist valgustatakse kogu ravipiirkonda punase valgusega, mis on kas kitsa spektriga (ligikaudu 630 nm) ja valgusannusega ligikaudu 37 J/cm² või laiema ja ühtlase spektriga (570...670 nm) ja valgusannusega 75...200 J/cm². Tuleb jälgida, et kasutatav valgusannus oleks õige. Kogu valgusannus oleneb kiiritustihedusest (või selle ekvivalendist) valgusvälja suurusel, lambi ja nahapinna vahekaugusest ning valgustamise kestusest. Need tegurid on lambitüübiti erinevad. Sobiva detektori olemasolu korral tuleb kasutatavat valgusannust jälgida. Valgustamise ajal peab lamp olema kinnitatud kasutusjuhendis ettenähtud kaugusele nahapinnast. Vt ka lõik 6.6.
Lesioonide suurema taandumise määra saavutamiseks on soovitatav kasutada kitsa spektriga lampi. Kaaluda võib ravipiirkonnas esinevate mööduvate nahareaktsioonide sümptomaatilist ravi. Kui patsient kitsa spektriga valgust ei talu, tohib kasutada laiema ja ühtlase spektriga valgust (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Märkus. Ameluziga ravi efektiivsust kehatüvel, kaelal või jäsemetel esineva aktiinilise keratoosi ravis on täheldatud ainult kitsa spektriga fotodünaamilise ravi (*photodynamic therapy*, PDT) korral. Laiema spektriga lampidega PDT või loomuliku või kunstliku päevavalgusega PDT kasutamise kohta nendes kehapiirkondades andmed puuduvad.

Kolme kuu pärast tuleb lesioone uuesti hinnata ja siis võib allesjäänud lesioonidel või piirkondadel ravi korrata. Soovitatavalt tuleb basaarakulise vähi lesioonide ravivastus kinnitada biopsiamaterjali histoloogilise uuringuga, kui seda peetakse vajalikuks. Seejärel on soovitatav basaarakulise vähi pikaajaline kliiniline jälgimine koos histoloogiaga, kui vajalik.

Näol ja peanahal asuvate aktiinilise keratoosi ja prekantseroosete piirkondade ravi loomuliku või kunstliku päevavalgusega:

- a) *Ravieelsed kaalutlused:*
loomuliku päevavalgusega PDT-d võib kasutada ainult sel juhul, kui välitingimused on kahetunniseks õues viibimiseks sobivad (temperatuuril > 10 °C). Kui ilm on vihmane või muutub tõenäoliselt vihmaseks, ei saa päevavalgusravi kasutada.

Päikesega kokkupuutes oleva naha kaitsmiseks tuleb loomuliku päevavalgusega PDT puhul päikesekaitsevahend peale kanda 15 minutit enne lesioonide eelravi. Kasutada võib ainult keemiliste filtritega ja SPF 30 või tugevamat päikesekaitsevahendit. Päikesekaitsevahendeid, mis sisaldavad füüsikalisi filtreid nagu titaandioksiid, tsinkoksiid jms, ei tohi kasutada, kuna need pärsivad valguse imendumist ja võivad seega avaldada toimet efektiivsusele.

Kunstliku päevavalgusega PDT puhul ei ole päikesekaitsevahendit vaja kasutada, sest patsiendid ei puutu valgustamise ajal kokku ultravioletvalgusega.

- b) *Lesioonide ettevalmistamine:* enne Ameluzi manustamist tuleb kõik lesioonid hoolikalt etanooli või isopropanooliga immutatud vatipadjakesega üle pühkida, et nahk oleks rasvavaba. Nahaketud ja koorikud tuleb korralikult eemaldada ning samuti tuleb lesioonide pinda ettevaatlikult karestada, jälgides, et ei tekiks veritsust.
- c) *Geeli manustamine:* õhuke kiht Ameluzi kantakse lesioonile või kogu prekantseroossele piirkonnale ja nende ümbrus ligikaudu 5 mm ulatuses tuleb katta geelikihiga, kasutades kinnastatud sõrmeotsi või spaatlit. Inkubatsiooni ajal ei ole oklusiivset sidet vaja kasutada. Seda võib kasutada kunstliku päevavalgusega PDT puhul, kuid see tuleb eemaldada hiljemalt enne valgustamist. Geeli tohib kanda tervetele nahapiirkondadele lesioonide ümbruses. Tuleb vältida Ameluzi otsest kokkupuudet silmade või limaskestaga (vahekaugus peab olema 1 cm). Juhusliku kokkupuute korral on soovitatav neid kohti loputada veega. Geeli ei tohi kogu fotodünaamilise päevavalgusravi ajal maha pühkida.
- d) *Inkubatsioon ja valgustamine, kasutades aktiivse keratoosi raviks päevavalgust Loomuliku päevavalgusega PDT:*
kui tingimused on sobivad (vt lõik a. *Ravieelsed kaalutlused*), lähevad patsiendid 30 minuti jooksul geeli pealekandmisest otsese päikesevalguse kätte ja jäävad sinna kaheks järjestikuseks tunniks. Kuuma ilmaga võib varjus olla. Väljas veedetud aja katkestamine tuleb kompenseerida valgusravi pikema kestusega. Nahale jäänud geel tuleb eemaldada pärast valgusravi lõppu.
- Kunstliku päevavalgusega PDT:*
protoporfüriin IX (PpIX) piisavaks sünteesimiseks peab ravi kogukestus (hõlmab inkubatsiooni ja valgustamist) olema 2 tundi ega tohi ületada 2,5 tundi. Siiski tuleb valutunde suurenemist põhjustada võiva PpIX-i liigse akumulatsioonide vältimiseks alustada valgustamist 0,5...1 tund pärast geeli pealekandmist. Olenevalt erinevatest omadustest (nt kiiritustihedus ja valgusspekter) võib valgustamise kestus olla kunstliku päevavalguse PDT-s kasutatavatel CE-märgistusega meditsiiniseadmetel erinev. Seadmetel peab olema kas pidev või vahelduv spekter, mis hõlmab PpIX ühte või enam neeldumismaksimumi/-riba vahemikus 400...750 nm. Kõigil uuritud kunstliku päevavalguse seadmetel, millel oli teadaolevalt PpIX-i aktiveeriv toime, saavutasid vähemalt punase PpIX-i neeldumismaksimumi ligikaudu 631 nm juures. Õige valgusannuse manustamise tagamiseks tuleb kaaluda kunstliku päevavalguse seadmete kasutusjuhendites soovitatud valgusannuse ja valgustamise tingimuste järgimist. Siiski ei tohi lesiooni pinnal kasutatav minimaalne annus jääda alla ~14 J/cm². Patsient ja operaator peavad järgima valgusallika kohta käivaid ohutusjuhiseid. Nahale jäänud geel tuleb eemaldada pärast valgusravi lõppu.

Kolme kuu pärast tuleb lesioone uuesti hinnata ja siis võib allesjäänud lesioonidel või piirkondadel ravi korrata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, porfüriinide, soja või maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- Porfüüria.
- Teadaolevad mitmesuguse patoloogia ja esinemissagedusega fotodermatoosid, näiteks ainevahetushäired (nt aminoatsiduuria), idiopaatilised või immunoloogilised häired (nt polümorfne valguslööve), geneetilised häired (nt pigmentkerodermia) ja haigused, mida

kiirendab või süvendab kokkupuude vahetu päikesekiirgusega (nt erütematoosne luupus või erütematoosne pemfigus).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transitoorse globaalse amneesia (TGA) risk

Väga harvadel juhtudel võib fotodünaamiline ravi olla transitoorset globaalset amneesiat esile kutsuv tegur. Kuigi täpne mehhanism ei ole teada, võivad fotodünaamilise raviga seotud stress ja valu suurendada transitoorse amneesia tekkeriski. Amneesia täheldamisel tuleb fotodünaamiline ravi kohe lõpetada (vt lõik 4.8).

Immunosupressantide kasutamine

Kuna põletikuline reaktsioon on fotodünaamilise ravi puhul oluline, välistati Ameluzi efektiivsust ja ohutust hindavatest uuringutest patsiendid, keda raviti immunosupressantidega. Puuduvad Ameluzi kasutamise kogemused immunosupressante võtvate patsientidega. Seega ei ole immunosupressantide kasutamine Ameluz-ravi ajal soovitatav.

Ameluzi ei tohi kasutada veritsevatel lesioonidel

Kõik veritsused tuleb peatada enne geeli manustamist. Ameluzi kasutamise kohta päriliku või omandatud koagulatsioonidefektiga patsientidel kogemused puuduvad. Neil patsientidel tuleb vältida eriti hoolikalt veritsuse tekkimist kahjustuste ettevalmistamisel (vt lõik 4.2).

Limaskesta- ja silmärrituse risk

Ameluz võib põhjustada limaskesta või silma ärritust. Abiaine naatriumbensoaat võib ärritada kergelt nahka, silmi ja limaskesti.

Eriti hoolikalt tuleb vältida Ameluzi sattumist silmadesse või limaskestadele. Juhusliku kokkupuute korral tuleb kohta loputada veega.

Ameluzi ei tohi kasutada teiste haiguste poolt kahjustatud või tätoveeringutega piirkondades.

Nahahaigused (nt nahapõletik, lokaliseerunud infektsioon, psoriaas, ekseem ja muud pahaloomulised nahavähid, mille korral ravimpreparaat ei ole näidustatud) ja samuti tätoveeringud ravipiirkonnas võivad ravi tulemuslikkust vähendada ja hindamist häirida. Selliste seisundite ravi kogemused puuduvad.

Lesiooni intensiivne ettevalmistamine võib põhjustada valu suurenemist

Mõned intensiivsed lesiooni ettevalmistamise protseduurid (nt keemiline koorimine, millele järgneb laserablatsioon) võivad suurendada PDT ajal valutunde esinemissageduse ja intensiivsuse suurenemist. Seda täheldati kunstliku päevavalgusega PDT protseduuride ajal, kui sellega tuleb arvestada ka punase valgusega PDT ja loodusliku päevavalgusega PDT puhul.

Ameluz suurendab lühiajaliselt fototoksilisust

Mis tahes UV-ravi tuleb katkestada enne ravi alustamist. Üldise ettevaatusabinõuna tuleb vältida ravitud lesioonide ja nende ümbruse sattumist otsesesse päikesekiirgusesse ligikaudu 48 tunni jooksul pärast ravi. Teadaolevalt fototoksilisi või fotoallergilisi reaktsioone põhjustada võivate ravimite (nt naistepuna, griseofulviin, tiasiiddiureetikumid, sulfonüüluuread, fenotiasiinid, sulfoonamiidid, kinoloonid ja tetratsükliinid) samaaegne kasutamine võib suurendada fototoksilist reaktsiooni fotodünaamilise ravi suhtes.

Allergilise reaktsiooni risk

Ameluz sisaldab sojaubadest saadud fosfatidüülkoliini ja seda ei tohi manustada patsientidele, kes on teadaolevalt allergilised maapähklite või soja suhtes (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paikse manustamise järel ei suurenda Ameluz oluliselt 5-aminolevuliinhappe ega protoporfüriin IX loomulikku sisaldust plasmas (vt lõik 5.2).

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

5-aminolevuliinhappe kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Ameluzi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas 5-aminolevuliinhape/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb katkestada 12 tunniks pärast Ameluz-ravi.

Fertiilsus

5-aminolevuliinhappe toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ameluz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ameluzi kliinilistes uuringutes täheldati paikseid nahareaktsioone manustamiskohas enamikul patsientidest, kellel raviti aktiivset keratoosi ja basaarakulist vähki. See on ootuspärane, sest fotodünaamiline ravi põhineb toimeainest 5-aminolevuliinhapest sünteetisava protoporfüriin IX fototoksilisel toimel.

Kõige sagedamad nähud ja sümptomid on manustamiskoha nahaärritus, punetus, valu ja turse. Nende nähtude intensiivsus oleneb fotodünaamiliseks raviks kasutatava valgustuse tüübist. Nähtude intensiivistumine on korrelatsioonis lesioonide kiirema taandumisega punase valgusega kitsa spektriga lampide kasutamisel (vt lõik 5.1). Harva tuli kõrvaltoimete, nt valu, tõttu valgustamine katkestada või lõpetada.

Ameluziga tehtud uuringutes, milles kasutati loomulikku ja kunstlikku päevavalgust, täheldati sarnaseid kõrvaltoimeid. Siiski oli mõnede kõrvaltoimete, eriti valu, intensiivsusvähiksem, kui Ameluzi kasutati kombinatsioonis fotodünaamilise päevavalgusraviga.

Enamik kõrvalnähte ilmneb valgustamise ajal või veidi hiljem. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad (kontrollija hinnangu järgi 4-punktsel skaalal) ning enamasti kestavad 1 kuni 4 päeva, mõnikord 1 kuni 2 nädalat või kauem.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedus olulises kliinilises uuringus, mis koosnes 624 patsiendist, kes said fotodünaamilist ravi Ameluziga, on esitatud allpool. Kõik need kõrvaltoimed olid mittetõsised. Tabelis on lisaks toodud ka turuletulekujärgselt teatatud tõsised kõrvaltoimed. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. 5-aminolevuliinhappega seostatud fotodünaamilist ravi saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	aeg-ajalt	manustamiskohal: mädavillid mujal kui manustamiskohal: mädavilliline lööve
Psühhiaatrilised häired	aeg-ajalt	närvilisus
Närvisüsteemi häired	sage	peavalu

	aeg-ajalt	transitoorne globaalne amneesia (sh segasusseisund ja orientatsioonihäired)*, tundlikkusehäire
Silma kahjustused	aeg-ajalt	silmalau turse, hägune nägemine, nägemishäired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	aeg-ajalt	villid, nahakuivus, petehhia, nahapingsus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt	seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	manustamiskohal: punetus, valu (sh põletav valu), nahaärritus, kihelus, turse, kärnad, eksfoliatsioon, induratsioon, paresteesia
	sage	manustamiskohal: villid, eritised, erosioon, reaktsioon, ebamugavustunne, hüperalgeesia, verejooks, soojatunne
	aeg-ajalt	manustamiskohal: värvimuutused, haavandid, tursed, põletik, infitseerunud ekseem, ülitundlikkus* ¹ mujal kui manustamiskohal: külmavärinad, kuumatunne, palavik, valu, väsimus, haavand, tursed
Vigastus, mürgistus ja protseduuri komplikatsioonid	aeg-ajalt	haavasekreet
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	kuumahood

* Turuletulekujärgse perioodi andmed.

¹ See reaktsioon tekib enne valgustamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teavitada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisas) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paikse manustamise korral on üleannustamine ebatõenäoline ja sellest ei ole kliinilistes uuringutes teatatud. Ameluzi juhusliku neelamise korral on süsteemne toksilisus ebatõenäoline. Kaitse otsese päikesekiirguse eest 48 tunni jooksul ja jälgimine on siiski soovitatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, fotodünaamilises ja kiiritusravis kasutatavad sensibilerivad ained, ATC-kood: L01XD04

Toimemehhanism

Pärast 5-aminolevuliinhappe paikset manustamist metaboliseerub aine protoporfüriin IX-ks (PpIX) ehk fotoaktiivseks ühendiks, mis akumuliseerub lesioonide rakkudes. Sobiva lainepikkuse ja energiaga valguse toimel PpIX aktiveerub. Hapniku juuresolekul tekivad hapniku reaktiivsed vormid. Need kahjustavad rakukomponente ja lõpuks hävitavad sihtrakud.

Ameluzi kasutamisel punase valgusega PDT protseduurides akumuliseerub PpIX inkubatsiooni ajal valgukindla sideme all sihtrakkude sees. Järgnev valgustamine aktiveerib akumuliseerunud protoporfüriinid, mille tulemusena tekib valgusega kokkupuutuvates rakkudes fototoksilisus.

Ameluzi kasutamisel loomuliku või kunstliku päevavalgusega PDT protseduuridel, toodetakse valgusega kokkupuutumise ajal sihtrakkudes pidevalt PpIX-t ja see aktiveeritakse, mille tulemusena

tekib püsiv mikrofototoksiline toime. Oklusiivset sidet ei ole vaja kasutada, kuid seda võib vajadusel kasutada kunstliku päevavalguse PDT protseduuril inkubatsiooni ajal.

Kunstliku päevavalgusega seadmetega tehtud PDT protseduuridel täheldati võrreldavaid tulemusi loodusliku päevavalgusega PDT protseduuridel täheldatutega. Kunstliku päevavalgusega PDT seadmetel võivad spetsiifilised valgusspektrid, kiiritustihedus ja valgustamise kestus erineda. Kunstliku päevavalgusega näidisseadmetega (st MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 ja indoorLux[®]) tehtud katsetes täheldati piisavat PpIX-e aktiveerumist kõigi katsetatud seadmete puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aktiinilise keratoosi ja prekantseroosse piirkonna ravi

Ameluzi efektiivsust ja ohutust aktiinilise keratoosi ravis on hinnatud 746 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil. III faasi kliinilises uuringus raviti Ameluziga kokku 486 patsienti. Kõikidel patsientidel oli vähemalt 4 kerge kuni mõõduka raskusega kiirguskeratoosi lesiooni. Manustamiskoha ettevalmistamine ja inkubatsiooni kestus vastasid lõigus 4.2 kirjeldatule. Kui lesioonid või prekantseroossed piirkonnad ei olnud 12 nädalat pärast esimest ravikuuri täielikult taandunud, tehti teine samasugne ravikuur.

A) Näol ja peanahal esineva aktiinilise keratoosi fotodünaamiline ravi punase valgusega lambiga

Randomiseeritud, vaatleja jaoks pimendatud kliinilises uuringus ALA-AK-CT002, kus osales 571 aktiinilise keratoosiga patsienti, ja mille järelkontroll kestis 6 ja 12 kuud, kontrolliti Ameluziga toimuva fotodünaamilise ravi mittehalmemust võrreldes kaubandusliku kreemiga, mis sisaldab 16% metüülaminolevulinaati (MAL, metüül-(5-amino-4-oksopentanoaat)), ja paremust võrreldes platseeboga. Punase valguse allikas oli kas kitsa valgusspektriga lamp (Aktilite CL 128 või Omnilux PDT) või laiema ja ühtlase valgusspektriga lamp (Waldmann PDT 1200 L või Hydrosun Photodyn 505 või 750). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide täielik paranemine 12 nädalat pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri. Ameluz (78,2%) oli oluliselt efektiivsem kui MAL (64,2%, [mittehalmemuse 97,5% usaldusvahemik: 5,9; ∞]) ja platseebo (17,1%, [erinevuse 95% usaldusvahemik: 51,2; 71,0]). Lesioonide täieliku taandumise määr oli Ameluzi korral suurem (90,4%) kui MAL-i (83,2%) ja platseebo (37,1%) korral. Lesioonide taandumine ja ravi talutavus olenesid valgusallikast. Alljärgnev tabel kirjeldab ravi efektiivsust ja kõrvalnähte – manustamiskoha mööduv valu ja punetus –eri valgusallikatega toimunud fotodünaamilise ravi ajal:

Tabel 2a. Erinevate valgusallikate kasutamise efektiivsus ja manustamiskohal esinevad kõrvaltoimed (mööduv valu ja punetus) aktiinilise keratoosi fotodünaamilise ravi ajal kliinilises uuringus ALA-AK-CT002

Valgusallikas	Ravim	Patsientide täielik paranemine (%)	Manustamiskoha punetus (%)			Manustamiskoha valu (%)		
			kerge	mõõdukas	tugev	kerge	mõõdukas	tugev
Kitsas spekter	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Lai spekter	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Kliinilist efektiivsust hinnati uuesti järelkontrolli visiitidel 6 ja 12 kuud pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri. Lesioonide taastekkemäärad 12 kuu pärast olid Ameluzi korral (41,6%, [95% usaldusvahemik: 34,4; 49,1]) veidi paremad kui MAL-i korral (44,8%, [95% usaldusvahemik: 36,8; 53,0]) ja olenesid valgustamiseks kasutatud valgusspektrist, kusjuures kitsa spektriga lambid olid efektiivsemad. Tõenäosus, et lesioonid on 12 kuud pärast viimast ravikuuri täielikult taandunud, on Ameluzi ravi korral 53,1% või 47,2% ja MAL-i ravi korral 40,8% või 36,3% olenevalt sellest, kas kasutati kitsa spektriga või mis tahes muud tüüpi lampe. Tõenäosus, et patsient vajab ainult üht ravikuuri ja on 12 kuud pärast fotodünaamilise ravi lõppu täielikult lesioonivaba, oli kõikide lampide kasutamise korral Ameluzi rühmas keskmiselt 32,3% ja MAL-i rühmas 22,4%.

Kosmeetiline tulemus, mida hinnati 12 nädalat pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri, oli väga hea või hea Ameluzi rühmas 43,1%, MAL-i rühmas 45,2% ja platseeborühmas 36,4% patsientidest ning mitterahuldav või puudulik vastavalt 7,9%, 8,1% ja 18,2% patsientidest (välja arvati patsiendid, kelle seisundi raskusaste uuringu alustamisel oli 0).

Ameluzi võrreldi ka platseeboraviga randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ALA-AK-CT003, kus osales 122 aktiivse keratoosiga patsienti. Punase valguse allikas oli kas kitsa spektriga (u 630 nm) ja valgusannusega ligikaudu 37 J/cm² (Aktilite CL 128) või laiema ja ühtlase spektriga (570–670 nm) ja valgusannusega 170 J/cm² (Photodyn 750). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide täielik paranemine 12 nädalat pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri. Fotodünaamiline ravi Ameluziga (66,3%) oli oluliselt efektiivsem kui platseeboga (12,5%, p < 0,0001). Lesioonide täieliku taandumise määr oli Ameluzi korral (81,1%) suurem kui platseebo korral (20,9%). Lesioonide taandumine ja ravi talutavus olenesid valgusallikast, kusjuures kitsa spektriga lambid olid efektiivsemad. Kliiniline efektiivsus säilis järelkontrolli perioodide jooksul 6 ja 12 kuud pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri. Enne fotodünaamilise ravi alustamise otsust oli tõenäosus, et patsiendi lesioonid on 12 kuud pärast ravikuuri täielikult taandunud, Ameluzi ravi korral 67,5% või 46,8% olenevalt sellest, kas kasutati kitsa spektriga või mis tahes muud tüüpi lampe. Tõenäosus, et patsient vajab ainult üht ravikuuri Ameluziga ja on 12 kuu pärast täielikult lesioonivaba, oli kõigi lampide korral keskmiselt 34,5%.

Tabel 2b. Erinevate valgusallikate kasutamise efektiivsus ja manustamiskohal esinevad kõrvaltoimed (möödov valu ja punetus) aktiivse keratoosi fotodünaamilise ravi ajal kliinilises uuringus ALA-AK-CT003

Valgusallikas	Ravim	Patsientide täielik paranemine (%)	Manustamiskoha punetus (%)			Manustamiskoha valu (%)		
			kerge	mõõdukas	tugev	kerge	mõõdukas	tugev
Kitsas spekter	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Lai spekter	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Mõlemas aktiivse keratoosi uuringus (ALA-AK-CT002 ja -CT003) olid lesioonide taandumise määrad suuremad pärast valgustamist kitsa spektriga valgusallikaga, samuti olid manustamiskoha reaktsioonide (nt möödov valu, punetus) esinemissagedus ja intensiivsus kitsa spektriga valgustamisel suuremad (vt ülalesitatud tabelid ja lõik 4.8).

Kosmeetiline tulemus hinnati väga heaks või heaks Ameluzi rühmas 47,6% ja platseeborühmas 25,0% patsientidest. Kosmeetilist tulemust peeti mitterahuldavaks või puudulikuks Ameluzi rühmas 3,8% ja platseeborühmas 22,5% patsientidest.

Prekantseroosne piirkond on nahapiirkond, kus on mitmeid aktiivse keratoosi lesioone ning mida ümbritseb tõenäoliselt olemasoleva aktiivse kahjustuse piirkond (kontsept, mida teatakse kui prekantseroosne piirkond või piirkonna muutus); selle piirkonna ulatus ei pruugi olla määratletav visuaalselt ega arstliku läbivaatuse käigus. Kolmandas randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ALA-AK-CT007, kuhu kaasati 87 patsienti, võrreldi Ameluzi ja platseebot 4...8 kiiruskeratoosi lesiooniga kuni 20 cm² kogu ravitavatel piirkondadel (prekantseroossed piirkonnad). Punase valguse allikas oli kitsa valgusspektriga, valguseannuse 37 J/cm² (BF-RhodoLED) juures ligikaudu 635 nm. Patsientide täieliku paranemismäära võrdluses (Ameluz 90,9% vs. platseebo 21,9%; p < 0,0001) ja lesioonide täieliku paranemismäära võrdluses (Ameluz 94,3% vs. platseebo 32,9%; p < 0,0001), andis Ameluz 12 nädalat pärast viimase PDT läbiviimist saadud kontrollandmete kohaselt paremaid tulemusi kui platseebo. 96,9%-l patsientidest taandusid kiiruskeratoosi lesioonid näol ja otsmikul täielikult, peanaha kiiruskeratoosiga patsientidest paranes täielikult 81,8%. Ameluzi vs. platseebo kasutajatel taandusid kerged lesioonid vastavalt 99,1% vs. 49,2%, mõõdukad vastavalt 91,7% vs. 24,1%. Ainult pärast 1 PDT protseduuri paranes täielikult 61,8% Ameluz-ravi saanud patsientidest vs. 9,4% platseebot saanud patsientidest; lesioonide paranemismäärad olid vastavalt 84,2% vs. 22,0%.

Kliiniline efektiivsus püsis ka järelkontrolli perioodide (kestuses 6 ja 12 kuud pärast viimast PDT protseduuri) jooksul. Pärast Ameluz-ravi oli lesioonide taastekke osakaal 6 kuu möödumisel 6,2% ja 12 kuu möödumisel veel 2,9% (platseebo kasutajatel olid need näitajad vastavalt 1,9% pärast 6 kuud ja 0% pärast 12 kuud). Ameluzi kasutanud patsientidest haigestus 6 kuu möödumisel uuesti 24,5% ning 12 kuu möödumisel veel 12,2%, platseebo kasutajatel olid need näitajad vastavalt 14,3% ja 0%.

Selles uuringus kasutusele võetud terveid piirkondi hõlmav ravi võimaldas hinnata muutusi naha kvaliteedis (raskusaste) enne ravi ja 6 ning 12 kuu möödumisel viimasest PDT protseduurist. Alloelvas tabelis on toodud nahakahjustusega patsientide osakaal enne PDT protseduuri ja 12 kuu möödumisel PDT protseduurist. Ravitud piirkonnas paranesid naha kvaliteedi kõik parameetrid kuni järelkontrolli 12. kuu ajapunktini.

Tabel 3a. Naha kvaliteedi parameetrid ravitud piirkonnas 12. kuu järelkontrolli ajal (ALA-AK-CT007)

Naha- kahjustuse tüüp	Raskusaste	AMELUZ		Platseebo	
		Enne PDT (%)	12 kuud pärast PDT (%)	Enne PDT (%)	12 kuud pärast PDT (%)
Karedus/ kuivus/ ketendamine	Puudub	15	72	11	58
	Kerge	50	26	56	35
	Mõõdukas/ raske	35	2	33	8
Hüper- pigmentatsioon	Puudub	41	76	30	62
	Kerge	52	24	59	35
	Mõõdukas/ raske	7	0	11	4
Hüpo- pigmentatsioon	Puudub	54	89	52	69
	Kerge	43	11	44	27
	Mõõdukas/ raske	4	0	4	4
Laiguline või ebahühtlane pigmentatsioon	Puudub	52	82	48	73
	Kerge	44	17	41	15
	Mõõdukas/ raske	4	2	11	12
Armistumine	Puudub	74	93	74	89
	Kerge	22	7	22	12
	Mõõdukas/ raske	4	0	4	0
Atroofia	Puudub	69	96	70	92
	Kerge	30	4	30	8
	Mõõdukas/ raske	2	0	0	0

B) Kehatüvel, kaelal ja jäsemetel esineva aktiinilise keratoosi fotodünaamiline ravi punase valgusega lambiga

Randomiseeritud topeltpimedas intraindividuaalses III faasi kliinilises uuringus ALA-AK-CT010, millesse kaasati 50 patsienti, kelle jäsemete ja/või kehatüve/kaela vastaspooltel oli 4...10 aktiinilise keratoosi lesiooni, hinnati Ameluzi efektiivsust muudes kehapiirkondade (kehatüvi, kael ja jäsemed) esineva aktiinilise keratoosi ravis võrreldes platseeboga. Punase valguse allikas oli kitsa valgusspektriga, valguseannuse 37 J/cm² (BF-RhodoLED) juures ligikaudu 635 nm. Esmane tulemusnäitaja oli lesioonide täieliku taandumise määr 12 nädalat pärast viimast fotodünaamilist ravikuuri. Kaksteist nädalat pärast viimase PDT-kuuri tegemist kogutud kontrollandmete kohaselt saadi Ameluziga paremad tulemused kui platseeboga nii keskmise lesioonide täieliku paranemismäära (vastavalt 86,0% vs 32,9%) kui ka patsientide täieliku paranemismäära osas (Ameluzi ja platseebo puhul vastavalt 67,3% vs 12,2%). Samas oli uurija hinnangul täielikult paranenud lesioonide määr ja biopsia histopatoloogia analüüsi kohaselt üheaegselt paranenud lesioonide määr mõlemas rühmas väiksem: Ameluzi rühmas 70,2% ja platseeborühmas 19,1%.

C) Näol ja peanahal esineva aktiivse keratoosi fotodünaamiline ravi loomuliku päevavalgusega

Ameluzi efektiivsust kombinatsioonis loomuliku päevavalgusega tehtud fotodünaamilise raviga kontrolliti randomiseeritud, vaatlaja jaoks pimendatud intraindividuaalses III faasi kliinilises uuringus (ALA-AK-CT009), kuhu kaasati 52 patsienti, kelle mõlemal näopoolel ja/või peanahal oli 3...9 aktiivse keratoosi lesiooni. Kontrolliti Ameluzi mittehalmemust võrreldes kreemiga, mis sisaldab 16% metüülaminolevulinaati (MAL, metüül-(5-amino-4-oksopentanoaat)) ja mis on kaubanduslikult registreeritud fotodünaamiliseks raviks loomuliku päevavalgusega. Mõlemat näo-/peanahapoolt raviti ühega kahest ravimist. Fotodünaamiline ravi loomuliku päevavalgusega viidi läbi välitingimustes, kus patsient veetis kaks järjestikust tundi otsese päevavalguse käes. Päikesepaistelisel päeval, kui otsese päikesevalguse käes viibimine muutus ebamugavaks, võisid patsiendid varju minna. Vihma perioodide või siseruumides veedetud aja arvel pikendati vastavalt õues veedetavat aega. Euroopa teatud piirkondades ei pruugi talvekuude loomulikust päevavalgusest Ameluzi päevavalgusravi jaoks piisata. Ameluzi fotodünaamiline ravi loomuliku päevavalgusega on Lõuna-Euroopas teostatav aastaringselt, Kesk-Euroopas veebruarist oktoobrini ja Põhja-Euroopas märtsist oktoobrini.

Lesioonide täieliku taandumise määr Ameluzi kombineerimisel ühekordse fotodünaamilise päevavalgusraviga oli 79,8% võrreldes MAL-i 76,5% määraga. Uuring kinnitas Ameluzi mittehalmemust võrreldes MAL kreemiga (madalam 97,5% -usalduspiir 0,0). Kõrvaltoimed ja taluvus olid mõlema ravi korral sarnased. Kliinilist efektiivsust hinnati uuesti järelkontrolli visiitidel 6 ja 12 kuud pärast viimast fotodünaamilist ravikuuri loomuliku päevavalgusega. Ameluzi puhul olid lesioonide taastekke määrad pärast 12 kuud arvuliselt väiksemad (19,5%) võrreldes MAL-iga (31,2%).

Tabel 3b: Lesioonide täieliku taandumise määr (täielikult taandunud individuaalsete lesioonide osakaal) kliinilises uuringus ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA keskmine \pm SD (%)	N	MAL keskmine \pm SD (%)	Madalam 97,5% usalduspiir	P-väärtus
PPS – mittehalmemus	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – paremus	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Basaalrakulise vähi ravi

Ameluzi efektiivsust ja ohutust paksema kui 2 mm basaarakulise vähi ravis on hinnatud 281 patsiendil, kes osalesid III faasi kliinilises uuringus (ALA-BCC-CT008). Selles uuringus raviti Ameluziga kokku 138 patsienti. Kõigil patsientidel oli 1...3 basaarakulise vähi lesiooni näol/otsmikul, juusteta peanahal, jäsemetel ja/või kaelal/kerel. Selles uuringus kontrolliti Ameluziga tehtava fotodünaamilise ravi mittehalmemust võrreldes kreemiga, mis sisaldab 16% metüülaminolevulinaati (MAL, metüül-[5-amino-4-oksopentanoaat]). Punase valguse allikas oli kitsa valgusspektriga (ligikaudu 635 nm) ja valgusannusega 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide täielik paranemine 12 nädalat pärast viimast fotodünaamilise ravi kuuri. Patsientide täieliku paranemise määr oli Ameluzi puhul 93,4% ja võrdlusravimi MAL puhul 91,8%. Uuring näitas Ameluzi mittehalmemust võtteldes MAL-kreemiga [97,5% usaldusvahemik -6,5]. Ameluziga paranes 94,6% basaarakulise vähi lesioonidest, MAL-iga 92,9% lesioonidest. Sõlmelise basaarakulise vähi puhul paranes Ameluziga 89,3%, MAL-iga 78,6% lesioonidest. Kõrvaltoimed ja ravi taluvus olid mõlema ravi puhul võrreldavad.

Kliinilist efektiivsust hinnati uuesti järelkontrolli visiitidel 6 ja 12 kuud pärast viimast fotodünaamilist ravikuuri. Lesioonide taastekke määrad pärast 6 ja 12 kuud olid Ameluzi puhul vastavalt 2,9% ja 6,7% ja MAL-i puhul vastavalt 4,3% ja 8,2%.

Tabel 4. Fotodünaamilise ravi efektiivsus basaarakulise vähi ravis kõigil patsientidel ja valitud alamrühmades kliinilises uuringus ALA-BCC-CT008

	Ameluz Patsientide arv n (%)	Ameluz Patsientide täielik paranemine n (%)	Ameluz Lesioonide täielik paranemine n (%)	MAL Patsientide arv n (%)	MAL Patsientide täielik paranemine n (%)	MAL Lesioonide täielik paranemine n (%)
Kokku	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Alamrühmad						
Enam kui ühe basaarakulise vähiga patsiendid	23 (19,0)	23/23 (100,0)	ei ole saadaval	16 (14,5)	14/16 (87,5)	ei ole saadaval
Pindmine (ainult)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Sõlmeline (ainult)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Muud (sh segu pindmistest/ sõlmelistest basaarakulistest vähkidest)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Paksus > 1 mm	ei ole saadaval	ei ole saadaval	8/11 (72,7)	ei ole saadaval	ei ole saadaval	8/12 (66,7)
Basaarakuline vähk peanahal (ainult)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
Basaarakuline vähk kehal (ainult)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Patsientide jaotus erinevatesse alamrühmadesse oli mõlema ravimi puhul sarnane ning kajastab üldpopulatsiooni, kus enam kui 70% basaarakulistest vähkidest asub pea/kere piirkonnas. Neis piirkondades asuvad basaarakulised vähid on üldjuhul pindmist alamtüüpi. Kokkuvõttes, ehkki alamrühmad on individuaalsete rühmade kohta oluliste järelduste tegemiseks liiga väikesed, on kahe ravimi jaotus vastavates alamrühmades väga sarnane. Seega näib ebatõenäoline, et see võiks negatiivselt mõjutada uuringu esmase tulemusnäitaja mittehalevust või kõigi alamrühmade lõikes täheldatud üldiseid tendentse.

Kliinilises uuringus, mille eesmärk oli uurida aminolevuliinhappe sensibiliseerimispotentsiaali 216 tervel osalejal, tekkis 13 osalejal (6%) 21-päevase pideva kokkupuute järel kontaktdermatiit; kasutatud aminolevuliinhappe annused olid suuremad kui tavaliselt kiirguskeratoosi ravis kasutatavad annused. Tavaravi tingimustes allergilist kontaktdermatiiti ei täheldatud.

Kiirguskeratoosi lesiooni raskusaste määrati vastavalt skaalale, mida kirjeldasid Olsen *et al.*, 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Raskus	Raskuse kliiniline kirjeldus
0	puudub Nähtavat ega palpeeritavat kiirguskeratoosi lesiooni ei ole
1	kerge Lamedad, roosad laigud ilma hüperkeratoosi ja punetuse nähtudeta, kergelt palpeeritavad, kusjuures kiirguskeratoos on pigem tuntav kui nähtav
2	mõõdukas Roosad kuni punakad paapulid ja hüperkeratoosse pinnaga punetusnähtudega naastud, mõõdukalt paks kiirguskeratoos, mis on kergesti nähtav ja tuntav
3	tugev Väga paks ja/või ilmne kiirguskeratoos

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ameluziga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kiirguskeratoosi korral. Basaalrakulisele vähile rakendub ravimirühma uuringust loobumise taotlus (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

In vitro imendumist inimese nahka uuriti radiomärgistatud 5-aminolevuliinhapet sisaldava Ameluzi abil. 24 tunni pärast oli keskmine kumulatiivne imendumine läbi inimese naha (sh imendumine pärisnahka) 0,2% manustatud annusest. Vastavaid uuringuid inimestel kiirguskeratoosi leesionidega ja/või karestunud pinnaga nahal ei tehtud.

Jaotumine

II faasi kliinilises uuringus mõõdeti 5-aminolevuliinhappe ja protoporfüriin IX sisaldust seerumis ning aminolevuliinhappe sisaldust uriinis enne Ameluzi manustamist fotodünaamiliseks raviks ning 3 ja 24 tundi pärast manustamist. Ükski ravimi manustamise järgne näitaja ei olnud ravimi manustamise eelsete loomulike näitajatega võrreldes suurenenud, mis osutab, et paiksel manustamisel arvestatavat süsteemset imendumist ei esine.

Maksimaalse kasutuse farmakokineetika uuringus osalenud 12 patsiendil oli näol või otsmikul vähemalt 10 kerget või mõõdukat kiirguskeratoosi leiooni. Fikseeritud järjestusega uuringus, mis hõlmas 7-päevast väljauhtumisperioodi, võeti aminolevuliinhappe ja PpIX plasmakontsentratsioonide ravieelseks ja Ameluzi pealekandmise järgseks hindamiseks kasutusele terve tuub platseebot ja Ameluzi, millele järgnes PDT protseduur. Enamikul patsientidel täheldati esimese 3 tunni möödumisel Ameluzi pealekandmisest aminolevuliinhappe plasmakontsentratsiooni 2,5-kordset tõusu; mis jääb eelnevalt teatatud ja avaldatud endogeense aminolevuliinhappe normivahemikku. Metaboliidi PpIX plasmakontsentratsioonid olid üldiselt madalad kõigil patsientidel ja ühelgi patsiendil ei täheldatud pärast Ameluzi pealekandmist PpIX plasmakontsentratsiooni olulist tõusu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kirjanduse põhjal pole dermaalse toksilisuse ja kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse mittekliinilised uuringud näidanud kahjulikku toimet inimesele. Aminolevuliinhappe kantserogeensust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ksantaankummi
Sojafosfatidüülkoliin
Polüsorbaat 80
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Isopropanool
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumbensoaat (E211)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata tuub: 24 kuud

Pärast esmast avamist: 4 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C ... 8°C).

Hoida tuub tihedalt suletuna pärast esmast avamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks välispakend, mis sisaldab ühte alumiiniumtuubi, mis on seest lakitud epoksüfenooliga ja millel on lateksist sulgur ning HDPE-st keeratav kork. Iga tuub sisaldab 2 g geeli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõiki lampe tuleb kasutada vastavalt kasutusjuhendile. Kasutada tohib ainult CE-märgisega lampe, millel on olemas vajalikud filtrid ja/või peegeldid kuumuse, sinise valguse (ainult punase valgusega PDT puhul) ja ultraviolettkiirgusega kokkupuute minimeerimiseks. Enne iga valgusallika kasutamist tuleb kontrollida seadme tehnilisi omadusi; valgusallikas peab sobima kasutatava valgusspektri nõuetega. Nii patsient kui ka fotodünaamilist ravi läbiviivad meditsiinitöötajad peavad täitma kasutatava valgusallika kõiki ohutusnõudeid. Valgustamise ajal peavad patsient ja meditsiinitöötajad kandma asjakohaseid kaitseprille, mis on vajalikud punase valgusega PDT ajal ja kui need on soovitatavad kunstliku valgusega PDT ajal. Tervet nahka ravitavate leesionide ümbruses ei ole vaja kaitsta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Saksamaa

Tel +49-214-87632-66

Faks +49-214-87632-90

E-post: ameluz@biofrontera.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/740/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. detsember 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ameluz 78 mg/g geel
5-aminolevuliinhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 gramm sisaldab 78 mg 5-aminolevuliinhapet (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Ksantaankummi, sojafosfatidüülkoliin, polüsorbaat 80, keskmise ahelaga triglütseriidid, isopropanool, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumbensoaat (E211), puhastatud vesi. Üksikasjalik teave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visata ära 4 kuud pärast esmast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida tuub tihedalt suletuna pärast esmast avamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/740/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number} [tootekood]

SN {number} [seerianumber]

NN {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Tuub

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ameluz 78 mg/g geel
5-aminolevuliinhape
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 g

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ameluz 78 mg/g geel 5-aminolevuliinhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ameluz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ameluzi kasutamist
3. Kuidas Ameluzi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ameluzi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ameluz ja milleks seda kasutatakse

Ameluz sisaldab toimeainet 5-aminolevuliinhapet. Seda kasutatakse:

- kergelt palpeeritavate kuni mõõdukalt paksude **kiirguskeratooside** või kogu kiirguskeratoosist kahjustatud piirkondade **ravimiseks** täiskasvanutel. Kiirguskeratoos on naha väliskihi teatud muutus, millest võib tekkida nahavähk;
- pindmise ja/või sõlmelise **basaalrakulise vähi ravimiseks** täiskasvanutel, juhul kui seda ei saa ravida kirurgiliselt võimaliku raviga seotud suremuse ja/või halva kosmeetilise tulemuse tõttu. Basaalrakuline vähk põhjustab punakaid ketendavaid laike või ühe või mitu väikest mõhna, mis veritsevad kergesti ega parane.

Pärast manustamist muutub Ameluzi toimeaine fotoaktiivseks aineks, mis akumuliseerub kahjustatud rakkudes. Valgustamine sobiva valgusega tekitab reaktiivset hapnikku sisaldavaid molekule, mis mõjuvad sihtrakkudele. Seda ravi teatakse kui fotodünaamilist ravi.

2. Mida on vaja teada enne Ameluzi kasutamist

Ameluzi ei tohi kasutada

- kui te olete **allergiline**
 - 5-aminolevuliinhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
 - fotoaktiivsete ainete porfüriinide
 - soja või maapähklite vastu
- kui teil on punase verepigmenti moodustumise häire porfüüria
- kui teil on **muid nahaseisundeid**, mida **põhjustab** või süvendab kokkupuude **valgusega**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ameluzi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- Väga harvadel juhtudel võib fotodünaamiline ravi suurendada ajutise mälukaotuse tekkeriski.
- Ameluzi ei ole soovitatav kasutada, kui saate immunosuppressantravi.
- Vältige Ameluzi sattumist
 - veritsevatele lesioonidele,

- silmadesse või limaskestadele
- muudest haigustest kahjustatud või tätoveeringutega nahapiirkondadele, sest see võib vähendada ravi tulemuslikkust ja häirida selle hindamist.
- Intensiivse lesiooni ettevalmistamise protseduurid (nt keemiline koorimine, millele järgneb laserablatsioon) võivad põhjustada PDT ajal valu suurenemist.
- Enne ravi alustamist tuleb mis tahes UV-ravi katkestada.
- Vältige otsese päikesekiirguse sattumist ravitud lesioonidele ja nende ümbrusele ligikaudu 48 tundi pärast ravi.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel kiirguskeratoosi ega basaarakulist vähki ei esine, välja arvatud äärmiselt harvadel juhtudel.

Muud ravimid ja Ameluz

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teatage arstile, kui te kasutate ravimeid, mis süvendavad allergilisi või muid kahjulikke reaktsioone pärast kokkupuudet otsese päikesekiirgusega, näiteks järgmisi:

- **naistepuna** või selle preparaadid: depressiooniravimid
- **griseofulviin**: seeninfektsioonide ravim
- **diureetikumid ehk ravimid, mis suurendavad vee väljutamist neerude kaudu**, ja mille toimeaine nimetuse lõpus on tavaliselt „tiasiid” või „tisiid”, näiteks hüdrokloortiasiid
- teatud **diabeediravimid**, näiteks glibenklamiid, glimepiriid
- **vaimuhäirete, iivelduse või oksendamise ravimid**, mille toimeaine nimetuse lõpus on enamasti „asiin”, näiteks fenotiasiin
- **bakteriaalinfektsioonide ravid**, mille toimeaine nimetuse alguses on „sulfa” või lõpus „oksatsiin” või „tsükliin”, näiteks tetratsükliin

Rasedus ja imetamine

Ameluzi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, sest andmeid on piiratud hulgal. Rinnaga toitmine tuleb katkestada 12 tunniks pärast Ameluzi pealekandmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ameluz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ameluz sisaldab

- 2,4 mg naatriumbensoaati (E211) ühes grammis geelis. Naatriumbensoaat võib põhjustada paikset ärritust.
- sojaubadest saadud fosfatidüülkoliini: ärge kasutage seda ravimit, kui olete allergiline maapähklite või soja suhtes.

3. Kuidas Ameluzi kasutada

Ameluzi kasutatakse ainult nahal. Ravi hõlmab Ameluzi pealekandmist j kokkupuudet valgusega. Ameluzi manustatakse **ainult** tervishoiutöötaja juhendamisel. Ravikuuri ajal võidakse ravimit manustada ühele või mitmele lesioonile või kogu kahjustatud piirkonnale. Aktiinilise keratoosi lesioonide või piirkondade ravis võib valgusallikana kasutada päevavalgust (loomulik või kunstlik) või spetsiaalset punase valgusega lampi. Ravivaliku tegemisel lähtub arst teie lesioonidest. Kehatüvel, kaelal ja jäsematel esineva aktiinilise keratoosi ja basaarakulise vähi PDT-ravis tuleb valgusallikana alati kasutada punase valgusega lampi.

Lesioonide või kiirguskeratoosi ja basaarakulise vähi piirkondade ravi punase valgusega lambiga

Ameluzi kasutamine punase valgusega lambiga nõuab spetsiifilisi seadmeid ja teadmisi fotodünaamilise ravi kohta. Seetõttu teeb raviprotseduuri arst.

Lesioonide ettevalmistamine

Kõik lesioonid pühitakse alkoholiga immutatud vatipadjakesega üle, et nahk oleks rasvavaba. Nahaketud ja koorikud eemaldatakse hoolikalt ning kõikide lesioonide pinda karestatakse ettevaatlikult, jälgides, et ei tekiks veritsust.

Geeli manustamine

Ameluzi manustades kaetakse kahjustused või kahjustatud piirkonnad ja nende ümbrus ligikaudu 5 mm ulatuses umbes 1 mm paksuse geelikihiga, kasutades kinnastatud sõrmeotsi või spaatlit. Vahekaugus silmade ja limaskestadega peab olema vähemalt 1 cm. Nendesse kohtadesse sattumise korral loputage veega. Geelil lastakse ligikaudu 10 minutit kuivada ja seejärel kaetakse ravipiirkond valguskindla sidemega. Kate eemaldatakse 3 tunni pärast. Geelijäägid pühitakse ära.

Valgustamine punase valgusega lambiga

Pärast puhastamist valgustatakse kogu ravipiirkonda punase valgusega. Ravi efektiivsus ja kõrvalnähud (näiteks mööduv valu) olenevad kasutatavast valgusallikast. Nii patsiendid kui ka tervishoiutöötajad peavad järgima raviks kasutatava valgusallika kõiki ohutusnõudeid. Valgustamise ajal peavad kõik kandma asjakohaseid kaitseprille. Tervet mitteravitavat nahka ei ole vaja kaitsta.

Näol ja peanahal asuvate lesioonide või kiirguskeratoosi piirkondade ravi loomuliku päevavalgusega

Ravieelsed kaalutlused

Kasutage ravi loomuliku päevavalgusega ainult sel juhul, kui ilmastikutingimused on kahetunniseks õues viibimiseks sobivad (temperatuuril > 10 °C). Kui ilm on vihmane või muutub tõenäoliselt vihmaseks, ei tohi ravi loomuliku päevavalgusega kasutada.

Lesioonide ettevalmistamine

Päikesega kokkupuutes oleva naha kaitsmiseks kandke päikesekaitsevahend peale 15 minutit enne lesioonide ravi. Kasutage ainult keemiliste filtritega ja SPF 30 või tugevama päikesekaitsefaktoriga päikesekaitsevahendit. Ärge kasutage päikesekaitsevahendeid, mis sisaldavad füüsikalisi filtreid nagu titaandioksiid, tsinkoksiid, kuna need pärsivad valguse imendumist ja võivad seega avaldada toimet efektiivsusele.

Seejärel pühkige kõik lesioonid alkoholiga immutatud vatipadjakesega üle, et nahk oleks rasvavaba. Eemaldage hoolikalt nahaketud ja koorikud ning karestage ettevaatlikult kõikide lesioonide pinda. Jälgige, et ei tekiks veritsust.

Geeli manustamine

Kandke õhuke kiht Ameluzi kinnastatud sõrmeotstega või spaatliga lesioonidele või kogu piirkonnale ja nende ümbrusele ligikaudu 5 mm ulatuses.

Vältige sattumist silma ja limaskestadele ning jätke nendega vähemalt 1 cm vahe. Nendesse kohtadesse sattumise korral loputage veega.

Valguskindlat sidet ei ole vaja kasutada. Ärge pühkige geeli maha kogu loomuliku päevavalgusega ravi protseduuri ajal.

Valgustamine, kasutades kiirguskeratoosi raviks loomulikku päevavalgust

Kui ilmastikutingimused on sobivad, (vt eespool „Ravieelsed kaalutlused“), peate minema 30 minuti jooksul geeli pealekandmisest otsese päikesevalguse kätte ja jääma sinna kaheks järjestikuseks tunniks. Kuuma ilmaga võib varjus olla. Väljas veedetud aja katkestamine tuleb kompenseerida valgusravi pikema kestusega. Pärast kahetunnise valgusravi lõppu peske nahale jäänud geel maha.

Näol ja peanahal asuvate lesioonide või kiirguskeratoosi piirkondade ravi kunstliku päevavalguse lambiga

Ameluzi kasutamine kunstliku päevavalguse lambiga nõuab spetsiifilisi seadmeid ja teadmisi fotodünaamilise ravi kohta. Seetõttu teeb raviprotseduuri arst.

Lesioonide ettevalmistamine

Kõik lesioonid pühitakse alkoholiga immutatud vatipadjakesega üle, et nahk oleks rasvavaba. Nahaketud ja koorikud eemaldatakse hoolikalt ning kõikide lesioonide pinda karestatakse ettevaatlikult, jälgides, et ei tekiks veritsust.

Geeli manustamine

Kandke õhuke kiht Ameluzi kinnastatud sõrmeotstega või spaatliga lesioonidele või kogu piirkonnale ja nende ümbrusele ligikaudu 5 mm ulatuses. Vahekaugus silmade ja limaskestadega peab olema vähemalt 1 cm. Nendesse kohtadesse sattumise korral loputage veega.

Inkubatsioon ja valgustamine kunstliku päevavalguse lambiga

Pärast pealekandmist peab ravi kogukestus (hõlmab inkubatsiooni ja valgustamist) olema 2 tundi ega tohi ületada 2,5 tundi. Siiski tuleb valgustamist alustada 0,5...1 tund pärast geeli pealekandmist. Inkubatsiooni ajal ei ole oklusiivset sidet vaja kasutada. Seda võib vajadusel kasutada, kuid see tuleb eemaldada hiljemalt enne valgustamist. Nii patsiendid kui ka tervishoiutöötajad peavad ravi ajal järgima valgusallika kohta käivaid ohutusjuhiseid. Tervet mitteravitavat nahka ei ole vaja kaitsta. Pärast kokkupuudet valgusega pühitakse geelijäägid ära.

Protseduuride arv

- Kiirguskeratoosi lesioone ja piirkondi ravitakse ühe seansiga.
- Basaalrakulist vähki ravitakse kahe seansiga, kahe seansi vahele peab jääma üks nädal.

Ravitud lesioone tuleb hinnata 3 kuud pärast ravi. Teie arst otsustab, millisel määral iga teie nahalesioon on ravile reageerinud ning sel ajal võib vajalikuks osutuda raviprotseduuri kordamine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Manustamiskohal tekivad kõrvalnähud ligikaudu 9 kasutajal 10st. Kõrvalnähud näitavad, et kahjustatud rakud reageerivad ravile.

Üldiselt on kõrvalnähud kerged või möödukad ja tekivad tüüpiliselt valgustamise ajal või 1 kuni 4 päeva hiljem. Mõnel juhul võivad kõrvalnähud kesta 1 kuni 2 nädalat või kauem. Harva võib kõrvaltoimete, nt valu, tõttu olla vaja valgustamine katkestada või lõpetada. Pikemaajaline ravi Ameluziga annab sageli tulemuseks naha kvaliteedi parameetrite jätkuva paranemise.

Allpool loetletud kõrvaltoimetest on teatatud Ameluzi kasutamisel punase valgusega lambiga. Uuringus, kus Ameluzi kasutati loomuliku või kunstliku päevavalgusega, esinesid sarnased kõrvaltoimeid, ehkki nende intensiivsus oli väiksem, eriti valu puhul. Enne valguse kasutamist on manustamiskohal täheldatud mõningaid reaktsioone.

Väga sage, võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10st:

- manustamiskoha reaktsioonid
 - nahapunetus
 - valu (sh põletav)
 - nahaärritus
 - sügelus
 - liigvedelikust tingitud kudede turse

- kärnad
- naha kestendamine
- kõvastumine
- ebaharilikud aistingud, nagu torkimine, kipitus või tuimus

Sage, võib mõjutada kuni 1 inimest 10st:

- manustamiskoha reaktsioonid
 - villid
 - eritised
 - marrastus
 - muu reaktsioon
 - ebamugavustunne
 - suurenenud valutundlikkus
 - veritsus
 - soojatunne
- peavalu

Aeg-ajalt, võib mõjutada kuni 1 inimest 100st:

- manustamiskoha reaktsioonid
 - nahavärvi muutused
 - mädavillid
 - haavand
 - tursed
 - põletik
 - mädavillidega (pustulitega) ekseem
 - allergiline reaktsioon¹
- villid
- nahakuivus
- liigsest vedelikust tingitud silmalaugude turse, hägune nägemine või nägemishäired
- ebameeldiv ebaharilik puuetundlikkus
- külmavärinad
- kuumatunne, palavik, kuumahood
- ajutine mälukaotus¹
- valu
- närvilisus
- haavaeritis
- väsimus
- nahalööve, punased või lillad täpid kehal
- haavand
- tursed
- nahapingsus

¹ Turuletulekujärgsed andmed

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ameluzi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast Kõlblik kuni:. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida tuub tihedalt suletuna pärast esmast avamist. Avatud tuub tuleb minema visata 4 kuud pärast avamist.

Ärge visake ravimeid ära kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ameluz sisaldab

- Toimeaine on 5-aminolevuliinhape.
1 g Ameluzi sisaldab 78 mg 5-aminolevuliinhapet (vesinikkloriidina).
- Abiained on:
dinaatriumfosfaatdihüdraat, isopropanool, polüsorbaat 80, puhastatud vesi, naatriumbensoaat (E211), naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, sojaubadest saadud fosfatidüülkoliin, keskmise ahelaga triglütseriidid, ksantaankummi. Vt lõik 2.

Kuidas Ameluz välja näeb ja pakendi sisu

Ameluz on valge kuni kollakas geel.

Üks pakend sisaldab ühte, 2 g geeliga alumiiniumtuubi, mis on suletud keeratava polüetüleenkorgiga.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Danmark

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

България

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

Deutschland

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

Česká republika

Biofrontera Pharma GmbH
Německo
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.