

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Ameluz 78 mg/g hlaup

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt gramm (g) af hlaupi inniheldur 78 mg af 5-amínólevúlínsýru (sem hýdróklóríð).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Eitt gramm af hlaupi inniheldur 2,4 mg natríumbensóat (E211), 3 mg fosfatidýlkólín úr sojabauunum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hlaup.

Hvít til gulleitt hlaup.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð á vægri til miðlungs alvarlegri geislunarhyrningu (actinic keratosis) (Olsen stig 1 til 2; sjá kafla 5.1) og á krabbameinsnæmum svæðum (field cancerization) handa fullorðnum.

Meðferð á yfirborðskenndu og/eða hnútóttu grunnfrumukrabbameini sem ekki er skurðtækt þar sem hætta er á meðferðartengdum sjúkdómi og/eða slæmum útlitslegum niðurstöðum hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar handa fullorðnum

*Til meðferðar við geislunarhyrningu í andliti og hársverði skal beita ljósnæmismeðferð (með náttúrulegu dagsljósi eða lampa með rauðu ljósi eða gervidagsljósi) í eitt skipti við meðferð á einni eða fleiri húðskemmdum eða á krabbameinsnæmu svæðin í heild (húðsvæði þar sem margar húðskemmdir með geislunarhyrningu eru umluktar svæði með skemmdum af völdum geislunar eða sólarljóss innan takmarkaðs svæðis).*

*Til meðferðar við geislunarhyrningu á bol, hálsi eða útlimum skal beita ljósnæmismeðferð í eitt skipti með rauðu ljósi með þröngu litrófsbili.*

Meta skal húðskemmdir með geislunarhyrningu eða svæðin þremur mánuðum eftir meðferð.

Endurmeðhöndla skal húðskemmdir eða svæði, sem þegar hafa verið meðhöndluð, ef fullum bata er ekki náð eftir 3 mánuði.

*Til meðferðar við grunnfrumukrabbameini skal beita ljósnæmismeðferð í tvö skipti (með lampa með rauðu ljósi) við meðferð á einni eða fleiri húðskemmdum og gera u.þ.b. viku hlé á milli skipta. Meta skal húðskemmdir með grunnfrumukrabbameini þremur mánuðum eftir meðferð. Endurmeðhöndla skal húðskemmdir sem þegar hafa verið meðhöndlaðar, ef fullum bata er ekki náð eftir 3 mánuði.*

#### Börn

Notkun Ameluz á ekki við hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Ameluz er til notkunar á húð.

Gefa skal Ameluz undir leiðsögn læknis, hjúkrunarfræðings eða annars heilbrigðisstarfsfólks sem hefur reynslu af notkun ljósnæmismedferðar. Þegar þörf er á lampa með rauðu ljósi eða gervidagsljósi skal heilbrigðisstarfsmaður veita meðferðina.

### ***Meðferð við geislunarhyrningu, krabbameinsnæmum svæðum og grunnfrumukrabbameini með lampa með rauðu ljósi:***

- a) *Undirbúningur húðskemmda:* Áður en Ameluz er borið á húðina skal strjúka yfir allar húðskemmdir varlega með bómullarskífu sem er vætt með etanóli eða ísóprópanóli til að fjarlægja fitu af húðinni tryggilega. Fjarlægja verður hreistur og hrúður vandlega og ýfa skal varlega yfirborð húðskemmdanna. Varast skal að blóðga húðina. Húðskemmdir vegna hnútóttis grunnfrumukrabbameins eru oft huldar heilu hyrnislagi húðþekju sem á að fjarlægja. Ef sést í æxlisluta skal fjarlægja slíkt án þess að reyna að skera lengra en sem nemur ælismörkum.
- b) *Áburður hlaupsins:* Berið Ameluz á húðskemmdina eða krabbameinsnæm svæði í heild með um 1 mm þykku lagi og látið það ná um 5 mm út á nærliggjandi svæði (um 20 cm<sup>2</sup> svæði í hverri túpu). Hlaupið skal bera á með hanskvörðum fingurgómum eða spaða og því skal leyft að þorna í um það bil 10 mínútur áður en ljósþéttar umbúðir eru settar yfir meðferðarsvæðið. Eftir 3 klukkutíma biðtíma skal fjarlægja umbúðirnar og strjúka hlaupleifar af húðinni. Bera má hlaupið á heilbrigða húð í kringum húðskemmdirnar. Forðast skal að Ameluz komist í beina snertingu við augu eða slímhimnur (halda skal 1 cm fjarlægð). Ef efnið berst af slysi á þessa staði er mælt með að skola svæðið með vatni.
- c) *Lýsing:* Þegar búið er að hreinsa húðskemmdirnar skal láta rautt ljós skína á allt meðferðarsvæðið, annaðhvort þröngt litróf í kringum 630 nm og ljósskammt í kringum 37 J/cm<sup>2</sup> eða með breiðara og samfelldara litrófi á bilinu 570 til 670 nm með ljósskammt á bilinu 75 til 200 J/cm<sup>2</sup>. Mikilvægt er að tryggja að ljósskammturinn sé réttur. Heildarskömmun ljóssins er háð þáttum eins og ágeislunarstyrk (eða samsvarandi), stærð ljósflatarins, fjarlægð lampans frá húðinni og lýsingartímanum. Þessir þættir eru breytilegir eftir lampagerðum. Ef hæfilegur skynjari er tiltækur ber að fylgjast með ljósskammtinum sem sjúklingur fær. Fylgja skal fyrirmælum í notendahandbók fyrir viðkomandi lampa um fjarlægð frá húð við meðferðina. Sjá einnig kafla 6.6. Mælt er með að nota lampa með þröngu litrófsbili til að hámarka árangur. Meta skal þörf á einkenniðaðri meðferð á öllum tímabundnum aukaverkunum á meðferðarsvæðunum. Ef sjúklingur þolir ekki ljós með þröngu litrófi er hægt að nota ljós með breiðara og samfelldara litrófi (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Athugið: Aðeins hefur verið sýnt fram á verkun Ameluz til meðferðar við geislunarhyrningu á bol, hálsi eða útlimum með ljósnæmismedferð með þröngu litrófi. Engar upplýsingar liggja fyrir um ljósnæmismedferð með lömpum með breiðu litrófi eða náttúrulegu dagsljósi eða gervidagsljósi á þessi líkamssvæði.

Eftir þrjá mánuði ber að meta húðskemmdirnar aftur og þá má endurtaka meðferð á húðskemmdum eða svæðum sem enn eru fyrir hendi. Mælt er með því að staðfesta svörun húðskemmda vegna grunnfrumukrabbameins með vefjafræðilegri rannsókn á lífssýnum, ef það er talið nauðsynlegt. Í kjölfarið er mælt með nánu langtíma klínísku eftirliti með grunnfrumukrabbameini, ásamt vefjafræðirannsókn ef á þarf að halda.

**Meðferð við geislunarhyrningu og krabbameinsnæmum svæðum í andliti og hársverði með náttúrulegu dagsljósi eða gervidagsljósi:**

a) *Íhugunarefni fyrir meðferð:*

Eingöngu skal nota ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi ef aðstæður eru hentugar og þægilegt sé að vera utandyra í tvær klukkustundir (þegar hitastigið er  $> 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Ef rignir eða líklegt er að rigni á ekki að nota meðferð með náttúrulegu dagsljósi.

Fyrir ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi skal bera sólarvörn á húðina 15 mínútum fyrir formeðferð húðskemmdanna til að vernda húðina gegn sólarljósi. Eingöngu skal nota sólarvörn með efnafræðilegum síum og sólvörnastuðli (SPF) 30 eða hærri. Ekki skal nota sólarvörn með eðlisfræðilegum síum eins og títantvíoxíði, sinkoxíði o.fl., þar sem slíkt hindrar frásog ljóss og getur því haft áhrif á verkun.

Fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi er ekki þörf á sólarvörn, þar sem sjúklingar eru ekki útsettir fyrir útfjólubláu ljósi meðan á lýsingu stendur.

b) *Undirbúningur húðskemmda:* Áður en Ameluz er borið á húðina skal strjúka yfir allar húðskemmdir varlega með bómullarskífu sem er vætt með etanóli eða ísóprópanóli til að fjarlægja fitu af húðinni tryggilega. Fjarlægja verður hreistur og hrúður á nákvæman máta og ýfa skal varlega yfirborð húðskemmdanna. Varast skal að blóðga húðina.

c) *Áburður hlaupsins:* Bera skal þunnt lag af Ameluz á húðskemmdina eða krabbameinsnæm svæði í heild með hanskavörðum fingurgómum eða spaða og það skal ná um 5 mm út á nærliggjandi svæði. Lokaðar umbúðir eru ekki nauðsynlegar á biðtímanum. Þær má nota fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi ef óskað er, en nauðsynlegt er að fjarlægja þær eigi síðar en fyrir lýsingu. Bera má hlaupið á heilbrigða húð í kringum húðskemmdirnar. Fordast skal að Ameluz komist í beina snertingu við augu eða slímhimnur (halda skal 1 cm fjarlægð). Ef efnið berst af slysi á þessa staði er mælt með að skola svæðið með vatni. Ekki má þurrka hlaupið af meðan á allri ljósnæmismeðferðinni með dagsljósi stendur.

d) *Biðtími og lýsing með dagsljósi til meðferðar við geislunarhyrningu:*

*Ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi:*

Ef aðstæður eru hentugar (sjá kafla a. *Íhugunarefni fyrir meðferð*), skulu sjúklingar fara út innan 30 mínútna frá því að hlaupið var borið á og vera í fullu dagsljósi samfelld í 2 klukkustundir.

Ásættanlegt er að leita skjóls í skugga í heitu veðri. Ef tíminn utandyra er rofinn, skal bæta við lengri lýsingartíma. Fjarlægja skal leifar af hlaupinu eftir að lýsingarmedferðinni er lokið.

*Ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi:*

Til að tryggja fullnægjandi myndun prótóporfýrins IX (PpIX) skal heildartími meðferðar (sem nær yfir biðtíma og lýsingu) vera 2 klukkustundir og á ekki vera lengri en 2,5 klukkustundir. Hins vegar á að hefja lýsingu innan 0,5 til 1 klukkustundar frá því að hlaupið var borið á til að forðast of mikla uppsöfnun PpIX, sem gæti leitt til aukins sársaukanæmis. Lýsingartíminn getur verið breytilegur vegna mismunandi eiginleika (t.d. ágeislunarstyrks og litrófs) CE-merktra lækningatækja fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi. Tækin skulu annað hvort hafa samfelld eða ósamfelld litróf sem nær yfir einn eða fleiri af ísogstoppum/-tíðniböndum PpIX á bilinu 400 til 750 nm. Öll tækin með gervidagsljósi sem rannsökuð voru og staðfest var að hefðu PpIX virkjandi virkni náðu að minnsta kosti rauða PpIX ísogstoppnum við um 631 nm. Til að tryggja gjöf á réttum ljósskammti skal hafa í huga ráðlögð skilyrði fyrir ljósskammt og lýsingu í notendahandbókum fyrir tækin með gervidagsljósi. Lágmarksskammturinn sem notaður er á yfirborð húðskemmdanna skal samt ekki vera minni en  $\sim 14\text{ J/cm}^2$ . Sjúklingur og meðferðaraðili skulu fara eftir öryggisleiðbeiningum sem fylgja ljósgjafanum. Fjarlægja skal leifar af hlaupinu eftir að lýsingarmedferðinni er lokið.

Eftir þrjá mánuði ber að meta húðskemmdirnar og þá er hægt að endurtaka meðferð á húðskemmdum eða svæðum sem enn eru fyrir hendi.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir porfýrínnum, fyrir sojabaunum eða jarðhnetum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Purpuraveiki (porfýría).
- Þekktur ljósskinnþroti af mismunandi meinafræðilegum gerðum og tíðni, t.d. efnaskiptakvillar á borð við amínósýrumigu, sjálfvaktir eða ónæmisfræðilegir sjúkdómar eins og margbreytilegt ljósofnæmi, erfðasjúkdómar eins og litbrigðahúðþurrkur og sjúkdómar sem koma fram eða ágerast við sólarljós eins og helluroði eða roðapotablöðrusótt (pemphigus erythematosis).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Hætta á tímabundnu minnisleysi

Ljósnaemismeðferð getur örsjaldan verið áhrifapáttur hvað varðar tímabundið minnisleysi. Þótt nákvæmur verkunarháttur sé ekki þekktur geta álag og verkir í tengslum við ljósnaemismeðferð aukið hættuna á því að fá tímabundið minnisleysi. Ef vart verður við minnisleysi skal hætta ljósnaemismeðferðinni tafarlaust (sjá kafla 4.8).

#### Notkun ónæmisbælandi lyfja

Þar sem bólgusvörun skiptir máli varðandi áhrif ljósnaemismeðferðar, voru sjúklingar sem fengu ónæmisbælandi meðferð útilokaðir frá rannsóknum á verkun og öryggi Ameluz. Engin reynsla er til staðar af notkun Ameluz hjá sjúklingum sem taka ónæmisbælandi lyf. Því er ekki mælt með notkun ónæmisbælandi lyfja meðan á meðferð stendur með Ameluz.

#### Ekki skal nota Ameluz á blæðandi húðskemmdir.

Stöðva þarf blæðingu fyrir áburð hlaupsins. Engin reynsla er af því nota Ameluz til að meðhöndla sjúklinga með arfgenga eða áunna blóðstorkugalla. Viðhafa skal sérstaka aðgát til að forðast blæðingu við undirbúning húðskemmdar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

#### Hætta er á ertingu í slímhimnu og auga.

Ameluz getur valdið ertingu í slímhimnu eða auga. Hjálparefnið natríumbensóat kann að valda örlítilli ertingu á húð, augum og slímhimnum.

Viðhafa skal sérstaka aðgát til að forðast að bera Ameluz í augu eða slímhimnur. Ef efnið berst af slysi á þessa staði þarf að skola svæðið með vatni.

#### Ameluz er ekki ætlað á húðsvæði þar sem aðrir sjúkdómar eða húðflúr eru til staðar.

Árangur og mat meðferðar getur sætt vandkvæðum ef húðsjúkdómur er á meðferðarsvæðinu (t.d. húðbólga, staðbundin sýking, sóri, exem og illkynja húðkrabbamein, önnur en samkvæmt ábendingu) eða húðflúr. Engin reynsla er af slíkum meðferðartilfellum.

#### Öflugur undirbúningur húðskemmda gæti leitt til aukins sársauka

Sumar öflugar undirbúningsmeðferðir (t.d. efnameðferð (chemical peel) og meðferð með öflugum leysi (ablativ laser) í kjölfarið) geta aukið tíðni og styrk sársaukanæmis við ljósnaemismeðferð. Þetta sást við ljósnaemismeðferð með gervidagsljósi en skal einnig hafa í huga við ljósnaemismeðferð með rauðu ljósi og ljósnaemismeðferð með náttúrulegu dagsljósi.

#### Ameluz eykur tímabundið eitruverkanir af völdum ljóss.

Hætta skal allri meðferð með útfjólubláu ljósi fyrir meðferð. Í varúðarskygni ber að forðast að láta sól skína á húðskemmdir sem fengið hafa meðferð, eða húðina í kring, í um það bil 48 klst. Samhliða notkun lyfja með þekkta ljóseitrunar- eða ljósofnæmisverkun, svo sem jóhannesarjurtar, gríseófúlvíns, tíasíð þvagræsilyfja, súlfónýlúrea-sykursýkislyfja, fenótíasín-geðlyfja, súlfónamíðs, kínólóna og tetracyklíns getur aukið ljóseitruáhrif ljósnaemismeðferðar.

#### Hætta á ofnæmisviðbrögðum.

Ameluz inniheldur fosfatidýlkólín úr sojabaunum og á því ekki að nota hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum (sjá kafla 4.3).

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ameluz veldur ekki marktækri aukningu á náttúrulegu plasmagildi 5-amínólevúlínsýru eða prótóporfýrins IX eftir að það er borið á húð (sjá kafla 5.2). Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun 5-amínólevúlínsýru á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Ameluz á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort 5-amínólevúlínsýra/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf í 12 klukkustundir eftir meðferð með Ameluz.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif 5-amínólevúlínsýru á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ameluz hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt öryggisatriða

Í klínískum rannsóknum með Ameluz komu fram staðbundnar aukaverkanir á meðferðarsvæðinu hjá flestum þátttakendum sem fengu meðferð við geislunarhyrningu og grunnfrumkrabbameini. Við þessu er að búast þar sem ljósnæmismeðferð byggist á ljóseiturverkun af völdum prótóporfýrins IX sem verður til úr virka efninu 5-amínólevúlínsýru.

Algengustu merki og einkenni á meðferðarsvæðinu eru húðerting, roðapöt, eymsli og bjúgur. Vægi þessara aukaverkana fer eftir þeirri lýsingu sem er notuð í ljósnæmismeðferðinni. Aukin áhrif eru í réttu hlutfalli við meiri árangur af meðferð með lampa með rauðu ljósi og þröngu litrófsbili (sjá kafla 5.1). Í mjög sjaldgæfum tilvikum þurfti að hætta eða gera hlé á ljósmeðferðinni vegna aukaverkana, t.d. sársauka.

Rannsóknir á Ameluz þar sem notað var náttúrulegt dagsljós og gervidagsljós sýndu svipaðar tegundir aukaverkana. Hins vegar var vægi sumra aukaverkana, einkum sársauka, minni þegar Ameluz var notað samhliða ljósnæmismeðferð með dagsljósi.

Flestar aukaverkanir koma fram við lýsingu eða stuttu eftir hana. Einkennin eru venjulega væg eða miðlungi alvarleg (mat rannsóknaraðila á 4 stiga kvarða) og vara í 1 til 4 daga í flestum tilfellum; í sumum tilfellum geta þau hins vegar varað í 1 til 2 vikur eða jafnvel lengur.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Nýgengi aukaverkana hjá 624 einstaklingum í ljósnæmismeðferð með Ameluz í klínískum lykilrannsóknum koma fram á töflunni hér á eftir. Engin þessara aukaverkana reyndist alvarleg. Í töflunni koma einnig fram alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru skilgreindar sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Samantekt á tengdum aukaverkunum sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu ljósnæmismeðferð með 5-aminólevúlínsýru

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Á meðferðarsvæði: Graftarbólur Ekki á meðferðarsvæði: Graftarútbrot
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Kvíði
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Tímabundið minnisleysi (þ.m.t. rugl og vistarfíring)*, tilfinningartruflun
Augu	Sjaldgæfar	Bjúgur á augnloki, þokusýn, sjónskerðing
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Blöðrur, húðþurrkur, depilblæðingar, strekkt húð
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Bakverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Á meðferðarsvæði: Húðroði, verkur (þ.m.t. verkur ásamt sviða), erting, kláði, bjúgur, hrúðurmyndun, húðflögnun, herslismyndun, náladofi
	Algengar	Á meðferðarsvæði: Blöðrumyndun, útferð, fleiður, viðbrögð, óþægindi, ofursársaukanæmi, blæðing, hitatilfinning
	Sjaldgæfar	Á meðferðarsvæði: Aflitun húðar, húðsár, þroti, bólga, sýkt exem, ofnæmi* <sup>1</sup> Ekki á meðferðarsvæði: Hrollur, hitatilfinning, sótthiti, verkur, þreyta, húðsár, þroti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Útferð úr sári
Æðar	Sjaldgæfar	Hitakóf

\* Upplýsingar sem komu fram eftir markaðssetningu.

<sup>1</sup> Þessi viðbrögð koma einnig fram fyrir lýsingu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun eftir áburð á meðferðarsvæði er ólíkleg og hefur ekki komið upp í klínískum rannsóknum. Ef Ameluz er gleypst fyrir slysi eru eiturverkanir ólíklegar. Engu að síður er mælt með því að forðast sólarljós í 48 klukkustundir og veita eftirlit í slíkum tilfellum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, lyf til næmingar í ljósnæmis-/geislameðferð, ATC-flokkur: L01XD04

#### Verkunarháttur

Eftir að 5-aminólevúlínsýra (ALA) er borin á meðferðarsvæðið, brotnar hún niður í prótóporfýrín IX (PpIX), ljósvirkt efni sem safnast fyrir innan í frumum í meðhöndluðu skemmdunum. PpIX er virkjað með ljósi af viðeigandi bylgjulengd og orku. Í nærveru súrefnis myndast þá ildisstakeindir (ROS). Þær síðarnefndu skemma innanfrumueiningar og eyða að lokum tilætluðum frumum.

Þegar Ameluz er notað við ljósnæmismeðferð með rauðu ljósi safnast PpIX upp inni í markfrumunum við biðtíma undir ljóspéttum umbúðum. Lýsingin í kjölfarið virkjar uppsöfnuð porfyrín og leiðir þannig til eiturverkana af völdum ljóss á markfrumurnar sem útsettar eru fyrir ljósi.

Þegar Ameluz er notað við ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi eða gervidagsljósi er PpIX stöðugt myndað og virkjað inni í markfrumunum meðan á útsetningu fyrir ljósi stendur, sem leiðir til stöðugrar öreiturverkunar af völdum ljóss. Lokaðar umbúðir eru ekki nauðsynlegar, en þær má nota við biðtíma fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi.

Ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi sýndi sambærilegan árangur og við ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi. Tæki fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi geta verið mismunandi hvað varðar sértækt litróf, ágeislunarstyrk og lýsingartíma. Greining á dæmigerðum tækjum með gervidagsljósi (þ.e. MultiLite<sup>®</sup>, Medisun<sup>®</sup> PDT 9000 og indoorLux<sup>®</sup>) gaf til kynna næga virkjun PpIX fyrir öll prófuð tæki.

## Verkun og öryggi

### Meðferð við geislunarhyrningu og krabbameinsnæmum svæðum:

Öryggi og verkun Ameluz í tengslum við meðferð við geislunarhyrningu voru metin hjá 746 sjúklingum sem þátt tóku í klínískum rannsóknum. Í klínískum fasa III voru alls 486 sjúklingar meðhöndlaðir með Ameluz. Allir sjúklingar voru með væga til miðlungs geislunarhyrningu, a.m.k. 4 húðskemmdir. Undirbúningur á meðferðarsvæði og biðtími var samkvæmt lýsingu í kafla 4.2. Ef húðskemmdir eða krabbameinsnæm svæði voru ekki alveg horfin eftir 12 vikur eftir upphaflega meðferð voru þau meðhöndluð í annað sinn eftir sömu meðferðaráætlun.

### A) Ljósnæmismeðferð með rauðu ljósi til meðferðar við geislunarhyrningu í andliti og hársverði

Í rannsókn ALA-AK-CT002 með slembiúrtaki, einblindri gagnvart rannsóknaraðila (observer blinded), með 571 sjúklingum með geislunarhyrningu sem fóru í eftirlit 6 og 12 mánuðum eftir meðferð, var metið hvort ljósnæmismeðferð með Ameluz væri jafngild öðru skrásettu lyfjakremi sem inniheldur 16% metýl-amínólevúlínat (MAL, metýl-[5-amínó-4-oxópentanóat]) og einnig hvort það virkaði betur en lyfleysa. Rauði ljósgjafinn var annaðhvort lampi með þröngu litrófsbili (Aktilite CL 128 eða Omnilux PDT) eða lampi með breiðara og samfelldara litrófi (Waldmann PDT 1200 L, eða Hydrosun Photodyn 505 eða 750). Aðalendapunktur var að sjúklingur væri laus við húðskemmdir 12 vikum eftir síðustu ljósnæmismeðferð. Ameluz (78,2%) var marktækt árangursríkari en MAL (64,2%, [97,5% öryggisbil: 5,9; ∞]) og lyfleysa (17,1%, [95% öryggisbil: 51,2; 71,0]). Heildarhlutfall horfinna húðskemmda var hærra með Ameluz (90,4%) en með MAL (83,2%) og lyfleysu (37,1%). Árangur hvað varðar húðskemmdir og ljóspól fór eftir ljósgjafanum. Eftirfarandi tafla sýnir verkun og aukaverkanir, tímabundinn sársauka og húðroða á meðferðarsvæði í ljósnæmismeðferð með mismunandi ljósgjafa.

Tafla 2a: Verkun og aukaverkanir (tímabundinn verkur og roði á íkomustað) við ljósnæmismeðferð með mismunandi ljósgjöfum til meðferðar við geislunarhyrningu í klínískri rannsókn ALA-AK-CT002

Ljósgjafi	Lyf	Bati hjá sjúklingi (%)	Húðroði á meðferðarsvæði (%)			Sársauki á meðferðarsvæði (%)		
			vægur	miðlungs	alvarlegur	vægur	miðlungs	alvarlegur
Þröngt litróf	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Breitt litróf	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klínísk verkun var endurmetin við eftirlit 6 og 12 mánuðum eftir síðustu ljósnæmismeðferð. Endurkomutíðni eftir 12 mánuði var hagstæðari fyrir Ameluz (41,6%, [95% öryggisbil: 34,4; 49,1]) í samanburði við MAL (44,8%, [95% öryggisbil: 36,8; 53,0]) og fór eftir litrófi sem notað var til lýsingar, lömpum með þrengra litrófi í hag. Áður en ákvörðun er tekin um að gangast undir



Ljósnaemismeðferð ber að hafa í huga að líkur einstaklings á að vera laus við allar húðskemmdir 12 mánuðum eftir síðustu meðferð voru 53,1% eða 47,2% við meðferð með Ameluz og 40,8% eða 36,3% við MAL-meðferð með lömpum með þröngu litrófi í fyrra tilfellinu og öllum lampagerðum í því síðara. Líkur sjúklinga í Ameluz-hópnum á að þurfa einungis eina meðferð og á að fá engar frekari húðskemmdir 12 mánuðum eftir ljósnaemismeðferðina voru 32,3% hjá sjúklingum í MAL-hópnum og 22,4% að meðaltali með öllum lömpum.

Útlitsmat 12 vikum eftir síðustu ljósnaemismeðferð (að grunnlínusummu 0 undantekinni) var metið á eftirfarandi hátt: mjög gott eða gott hjá 43,1% þátttakenda í Ameluz-hópnum, 45,2% í MAL-hópnum og 36,4% í lyfleysuhópnum; ófullnægjandi eða takmarkaður árangur í áður nefndum hópum, upptalið í sömu röð, var 7,9%, 8,1% og 18,2% þátttakenda.

Í rannsókn ALA-AK-CT003 var Ameluz einnig borið saman við lyfleysumeðferð í tvíblindum, klínískum rannsóknnum með slembiúrtaki á alls 122 sjúklingum með geislunarhyrningu. Rauði ljósgjafinn lýsti annaðhvort á þröngu litrófi í kringum 630 nm með 37 J/cm<sup>2</sup> ljósskammt (Aktilite CL 128) eða á breiðara og samfelldara litrófi á bilinu 570 og 670 nm með ljósskammtinn 170 J/cm<sup>2</sup> (Photodyn 750). Aðalendapunktur var að sjúklingur væri laus við húðskemmdir 12 vikum eftir síðustu ljósnaemismeðferð. Ljósnaemismeðferð með Ameluz (66,3%) var marktækt áhrifaríkari en með lyfleysu (12,5%,  $p < 0,0001$ ). Heildarhlutfall horfinna húðskemmda með Ameluz (81,1%) var hærri en með lyfleysu (20,9%). Árangur hvað varðar húðskemmdir og ljóspól fór eftir ljósgjafanum og kom þá ljósgjafi með þröngu litrófi betur út. Klínískri verkun var viðhaldið við athugun 6 og 12 mánuðum eftir síðustu ljósnaemismeðferð. Áður en ákvörðun er tekin um að gangast undir ljósnaemismeðferð ber að hafa í huga að líkur einstaklings á að vera laus við allar húðskemmdir 12 mánuðum eftir síðustu meðferð voru 67,5% eða 46,8% við meðferð með Ameluz með lömpum með þröngu litrófi í fyrra tilfellinu og öllum lampagerðum í því síðara. Líkur á að þurfa einungis eina meðferð með Ameluz, og að fá engar frekari húðskemmdir 12 mánuðum eftir ljósnaemismeðferð, var 34,5% að meðaltali með öllum lömpum.

Tafla 2b: Verkun og aukaverkanir (tímabundinn verkur og roði á íkomustað) við ljósnaemismeðferð með mismunandi ljósgjöfum til meðferðar við geislunarhyrningu í klínískri rannsókn ALA-AK-CT003

Ljósgjafi	Lyf	Bati hjá sjúklingi (%)	Húðroði á meðferðarsvæði (%)			Sársauki á meðferðarsvæði (%)		
			vægur	miðlungs	alvarlegur	vægur	miðlungs	alvarlegur
Þröngt litróf	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Breitt litróf	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Í báðum rannsóknum á geislunarhyrningu, ALA-AK-CT002 og -CT003, var árangur hlutfallslega betri eftir lýsingu með tækjum með þröngu litrófi en nýgengi og vægi kvilla tengdum íkomuleið (t.d. tímabundinn sársauki, húðroði) jókst hjá sjúklingum í meðferð með áðurgreindum búnaði (sjá töflur hér að ofan og kafla 4.8).

Útlitsmat var mjög gott eða gott hjá 47,6% þátttakenda í Ameluz-hópnum í samanburði við 25,0% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Ófullnægjandi eða skertur útlitslegur árangur var metinn hjá 3,8% þátttakenda í Ameluz-hópnum og hjá 22,5% þátttakenda í lyfleysuhópnum.

Krabbameinsnæm svæði eru húðsvæði þar sem margar húðskemmdir með geislunarhyrningu eru til staðar og líklegt er að fyrir hendi séu undirliggjandi og umlykjandi svæði með skemmdum af völdum geislunar (hugtak sem nefnist krabbameinsnæm svæði eða svæðisbundnar breytingar); Ekki er víst að unnt sé að greina stærð þessa svæðis með berum augum eða með læknisskoðun. Í þriðju klínísku rannsókninni með slembiúrtaki, ALA-AK-CT007, sem var tvíblind og framkvæmd á 87 sjúklingum, voru Ameluz og lyfleysa borin saman á meðferðarsvæðum í heild (krabbameinsnæmum svæðum) með 4 til 8 húðskemmdum vegna geislunarhyrningar á svæði sem var að hámarki 20 cm<sup>2</sup>. Rauði ljósgjafinn veitti þröngt litróf sem nam u.þ.b. 635 nm við ljósskammt sem nam 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Ameluz reyndist betur en lyfleysa hvað varðar hlutfall fulls bata sjúklinga (90,9% samanborið við 21,9% hvað varðar Ameluz og lyfleysu, í þessari röð;  $p < 0,0001$ ) og hlutfall fulls bata húðskemmda

(94,3% samanborið við 32,9%, í þessari röð;  $p < 0,0001$ ), samkvæmd skoðun 12 vikum eftir ljósnæmismeðferð. 96,9% sjúklinga með húðskemmdir vegna geislunarhyrningar á andliti eða enni losnuðu við allar húðskemmdir, 81,8% sjúklinga með húðskemmdir vegna geislunarhyrningar í hársverði losnuðu alveg við húðskemmdir. Vægar húðskemmdir hurfu í hlutfallinu 99,1% samanborið við 49,2%, þær sem voru miðlungs alvarlegar hurfu í hlutfallinu 91,7% samanborið við 24,1% við meðferð með Ameluz og lyfleysu, í þessari röð. Eftir aðeins 1 ljósnæmismeðferð kom fram fullur bati sjúklinga hjá 61,8% samanborið við 9,4%, og fullur bati húðskemmda hjá 84,2% samanborið við 22,0% við meðferð með Ameluz og lyfleysu, í þessari röð.

Klínískri virkni var viðhaldið á 6 og 12 mánaða eftirfylgnitímabili eftir síðustu ljósnæmismeðferð. Eftir meðferð með Ameluz komu 6,2% húðskemmda fram á ný eftir 6 mánuði og 2,9% í viðbót eftir 12 mánuði, í þessari röð (lyfleysa: 1,9% eftir 6 mánuði og 0% í viðbót eftir 12 mánuði, í þessari röð). Endurkomuhlutfall hjá sjúklingum var 24,5% og 14,3% eftir 6 mánuði og 12,2% og 0% í viðbót eftir 12 mánuði hvað varðar Ameluz og lyfleysu, í þessari röð.

Svæðameðferðin sem notuð var í þessari rannsókn gerði það kleift að meta breytingar á gæðum húðar við grunnildi og 6 og 12 mánuðum eftir síðustu ljósnæmismeðferð, byggt á alvarleika. Hlutfall sjúklinga með húðskemmdir fyrir ljósnæmismeðferð og 12 mánuðum eftir ljósnæmismeðferð er skráð í töflunni hér að neðan. Samfelldur bati varð fyrir allar breytur á gæði húðar á meðhöndluðu svæði fram að 12 mánaða eftirfylgnitíma.

Tafla 3a: Breytur varðandi gæði húðar á meðhöndlaða svæðinu meðan á 12 mánaða eftirfylgnitíma stöð (ALA-AK-CT007)

Tegund húðskemmda	Alvarleiki	AMELUZ		Lyfleysa	
		Fyrir ljósnæmismeðferð (%)	12 mán. eftir ljósnæmismeðferð (%)	Fyrir ljósnæmismeðferð (%)	12 mán. eftir ljósnæmismeðferð (%)
Grófleiki/ þurrkur/ hreistur	Ekkert	15	72	11	58
	Vægt	50	26	56	35
	Miðlungs/ alvarlegt	35	2	33	8
Oflitun	Ekkert	41	76	30	62
	Vægt	52	24	59	35
	Miðlungs/ alvarlegt	7	0	11	4
Aflitun	Ekkert	54	89	52	69
	Vægt	43	11	44	27
	Miðlungs/ alvarlegt	4	0	4	4
Dröfnótt húð eða óreglulegur litarháttur	Ekkert	52	82	48	73
	Vægt	44	17	41	15
	Miðlungs/ alvarlegt	4	2	11	12
Örmyndun	Ekkert	74	93	74	89
	Vægt	22	7	22	12
	Miðlungs/ alvarlegt	4	0	4	0
Rýrnun	Ekkert	69	96	70	92
	Vægt	30	4	30	8
	Miðlungs/ alvarlegt	2	0	0	0

#### B) Ljósnæmismeðferð með rauðu ljósi til meðferðar við geislunarhyrningu á bol, hálsi og útlimum

Í klínískri rannsókn ALA-AK-CT010 var verkun Ameluz við meðferð á geislunarhyrningu á öðrum svæðum líkamans (útlimum, bol og hálsi) borin saman við meðferð með lyfleysu í slimbiraðaðri, tvíblindri, einstaklingsbundinni (intra-individual), III. stigs klínískri rannsókn sem tók til 50 sjúklinga með 4-10 geislunarhyrningar á hvorri hlið á útlimum og/eða bol/hálsi. Rauði ljósgjafinn veitti þröngt litróf sem nam u.þ.b. 635 nm við ljósskammt sem nam  $37 \text{ J/cm}^2$  (BF-RhodoLED). Aðalendapunktur var að sjúklingur væri laus við húðskemmdir 12 vikum eftir síðustu ljósnæmismeðferð. Ameluz reyndist betur en lyfleysa hvað varðar hlutfall fulls bata húðskemmda (86,0% samanborið við 32,9%, í

þessari röð) og hlutfall fulls bata sjúklinga (67,3% samanborið við 12,2% hvað varðar Ameluz og lyfleysu, í þessari röð), samkvæmt skoðun 12 vikum eftir síðustu ljósnæmismeðferð, þar sem hlutfall fulls bata húðskemmda samkvæmt mati rannsakanda og samhliða bata samkvæmt meinafræðilegri greiningu á vefjasýni var lægra í báðum hópum: 70,2% í hópnunum sem fékk Ameluz og 19,1% í lyfleysuhópnum.

### C) Ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi til meðferðar við geislunarhyrningu í andliti og hársverði

Verkun Ameluz samhliða ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi var prófuð í slembiraðaðri, blindaðri (observer blind), einstaklingsbundinni (intra-individual), III. stigs klínískri rannsókn (ALA-AK-CT009) sem tók til 52 sjúklinga með 3-9 geislunarhyrningar á hvorri hlið andlitsins og/eða í hársverði. Ameluz var metið með tilliti til þess hvort ljósnæmismeðferð með Ameluz væri jafngild kremi sem inniheldur 16% metýl-amínólevúlínat (MAL, metýl-[5 amínó-4 oxópentanóat]), sem er skráð á markaði til notkunar við ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi. Hvor hlið andlitsins/hársvörðurinn voru meðhöndluð með öðru af lyfjunum tveimur. Ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi var framkvæmd utandyra í 2 samfelldar klukkustundir í fullu dagsljósi. Á sólríkum dögum mátti leita skjóls í skugga ef sjúklingnum leið illa í beinu sólarljósi. Rigningartímabil eða tímabil þar sem nauðsynlegt var að vera innandyra, framlengdu tímann utandyra í samræmi við það. Ekki er víst að náttúrulegt dagsljós sé nægilegt fyrir Ameluz meðferð með dagsljósi yfir vetrarmánuðina í ákveðnum hlutum Evrópu. Ameluz ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi er möguleg allt árið í Suður-Evrópu, frá febrúar og fram í október í Mið-Evrópu og frá mars og fram í október í Norður-Evrópu.

Fullur árangur hvað varðar húðskemmdir með Ameluz samhliða einni ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi var 79,8%, samanborið við 76,5% hvað varðar samanburðarlyfið MAL. Rannsóknin sýndi að Ameluz var jafngilt MAL kremi [lægri 97,5% -öryggismörk 0,0]. Aukaverkanir og þol reyndust svipuð við báðar meðferðir. Klínísk verkun var endurmetin við eftirlit 6 og 12 mánuðum eftir síðustu ljósnæmismeðferð með náttúrulegu dagsljósi. Meðal endurkomutíðni eftir 12 mánuði var tölulega lægri fyrir Ameluz (19,5%) í samanburði við MAL (31,2%).

Tafla 3b: Heildarhlutfall horfinna húðskemmda (hlutfall einstaklingsbundinna húðskemmda sem eru horfnar að fullu) í klínískri rannsókn ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Meðaltal ± staðalfrávik (%)	N	MAL Meðaltal ± staðalfrávik (%)	Lægri 97,5% öryggismörk	P-gildi
PPS – jafngildi	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
FAS – yfirburðir	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

### Meðferð við grunnfrumukrabbameini:

Öryggi og verkun Ameluz í tengslum við meðferð við grunnfrumukrabbameini að þykkt < 2 mm voru metin hjá 281 sjúklingum sem þátt tóku í klínískri III. fasa rannsókn (ALA-BCC-CT008). Í þessari rannsókn voru alls 138 sjúklingar meðhöndlaðir með Ameluz. Allir sjúklingar voru með 1 til 3 húðskemmdir af völdum grunnkrabbameins á andliti/enni, skalla, útlimum og/eða hálsi/bol. Í þessari rannsókn var metið hvort ljósnæmismeðferð með Ameluz væri jafngild kremi sem inniheldur 16% metýl-amínólevúlínat (MAL, metýl-[5-amínó-4-oxópentanóat]). Rauði ljósgjafinn var lampi með þröngu litrófsbili sem svaraði u.þ.b. 635 nm með ljósskammti sem nam 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Aðalendapunktur var að sjúklingur væri laus við húðskemmdir 12 vikum eftir síðustu ljósnæmismeðferð.

Fullur árangur hjá sjúklingum með Ameluz var 93,4% samanborið við 91,8% hvað varðar samanburðarlyfið MAL. Rannsóknin sýndi að Ameluz var jafngilt MAL kremi [97,5% -öryggisbil - 6,5]. Árangur náðist á 94,6% húðskemmda af völdum grunnfrumukrabbameins með Ameluz en 92,9% með MAL. Árangur náðist á 89,3% húðskemmda af völdum hnútóttis grunnfrumukrabbameins með Ameluz en 78,6% með MAL. Aukaverkanir og þol reyndust svipuð við báðar meðferðir. Klínísk verkun var endurmetin við eftirlit 6 og 12 mánuðum eftir síðustu ljósnæmismeðferð. Endurkomutíðni eftir 6 og 12 mánuði var 2,9% og 6,7%, í þessari röð hvað varðar Ameluz og 4,3% og 8,2%, hvað varðar MAL.

Tafla 4: Verkun ljósnæmis meðferðar við meðhöndlun grunnfrumkrabbameins hjá öllum sjúklingum og völdum undirhópum í klínískri rannsókn ALA-BCC-CT008

	Fjöldi sjúklinga sem fengu Ameluzin (%)	Fullur ávinningur sjúklinga með Ameluzin (%)	Fullur ávinningur húðskemmda með Ameluzin (%)	Fjöldi sjúklinga sem fengu MALin (%)	Fullur ávinningur sjúklinga með MALin (%)	Fullur ávinningur húðskemmda með MALin (%)
Alls	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Undirhópar:						
Sjúklingar með fleiri en 1 grunnfrumkrabbamein	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.a.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.a.
Yfirborðskennt (eingöngu)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Hnúttótt (eingöngu)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Annað (þ.m.t. blönduð yfirborðskennd og hnúttótt grunnfrumkrabbamein)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Þykkt >1mm	Á ekki við	Á ekki við	8/11 (72,7)	Á ekki við	Á ekki við	8/12 (66,7)
Grunnfrumkrabbamein á höfði (eingöngu)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
Grunnfrumkrabbamein á bók (eingöngu)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Dreifing sjúklinga í undirhópum var svipuð varðandi bæði lyf og sýnir sömu dreifingu og hjá almenningi, en yfir 70% grunnfrumkrabbameina er að finna á höfði/bók. Grunnfrumkrabbamein sem er að finna á þessu svæði tilheyrir fyrst og fremst undirflokknum með yfirborðskennda meininu. Þar af leiðandi er dreifing lyfjanna tveggja mjög svipuð hjá viðkomandi undirhópum jafnvel þó undirhópar séu of litlir til þess að hægt sé að komast að marktækum niðurstöðum varðandi tiltekna hópa. Því virðist ekki líklegt að þetta hafi neikvæð áhrif á jafngildi samkvæmt endapunkti megin rannsóknarinnar eða á almenna tilhneigingu í öllum undirhópum.

Í klínískri rannsókn sem var hönnuð til að rannsaka mögulega næmingu með 5-amínólevúlínsýru (ALA) hjá 216 heilbrigðum einstaklingum fengu 13 einstaklingar (6%) snertiofnæmishúðbólgu eftir samfellda útsetningu í 21 dag við skammta af 5-amínólevúlínsýru (ALA) sem voru stærri en þeir sem venjulega eru notaðir til meðferðar við húðskemmdum vegna geislunarhrynningar. Snertiofnæmishúðbólga hefur ekki komið fram við venjulega meðferð.

Alvarleiki húðskemmda vegna geislunarhrynningar var metinn samkvæmt kvarða og lýsingum frá Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Stig	Klínísk lýsing á alvarleika húðskemmda
0 engar	engar húðskemmdir vegna geislunarhrynningar til staðar, hvorki sýnilegar né áþreifanlegar
1 vægar	flatar, bleikar húðdröfnur án merkja um siggmein eða húðroða, örllítið áþreifanlegar, geislunarhrynning meira áþreifanleg en sjáanleg
2 miðlungs	bleikir til rauðleitir nabbar og stórir roðanabbar (erythematous plaques) með siggmeinsyfirborði, miðlungsþykk geislunarhrynning sem bæði sést vel og er áþreifanleg

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ameluz hjá öllum undirhópum barna við meðferð á geislunarhyrningu. Undanþága fyrir lyfjaflokkinn er til staðar hvað varðar grunnfrumkrabbamein (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög

*In vitro* frásög Ameluz um húð manna var rannsakað með geislamerkttri 5-amínólevúlínsýru (ALA). Eftir 24 tíma var frásögsuppsöfnun að meðaltali (að meðtaldri uppsöfnun í húð) í gegnum mannshúð 0,2% af gefnum skammti. Sambærilegar rannsóknir á húð manna með geislunarhyrningu, húðskemmdir og/eða ýft yfirborð voru ekki gerðar.

#### Dreifing

Í klínískri fasa II rannsókn var mældur styrkur 5-amínólevúlínsýru og prótóporfýríns IX í sermi og styrkur 5-amínólevúlínsýru (ALA) var mældur í þvagi á undan, 3 og 24 tímum eftir lyfjagjöf Ameluz fyrir ljósnæmismeðferð. Engin gildi höfðu aukist eftir skömmtun í samanburði við náttúruleg gildi fyrir lyfjagjöf, en það staðfesti að ekkert marktækt frásög var greinanlegt í líkamanum eftir að lyfið var borið á húð.

Lyfjahvarfarannsókn á hámarksnotkun var framkvæmd hjá 12 sjúklingum með a.m.k. 10 vægar eða miðlungs miklar húðskemmdir vegna geislunarhyrningar á andliti eða enni. Heil túpa af lyfleysu og Ameluz var borið á í ákveðinni röð og síðan ljósnæmismeðferð með 7 daga skulunarferli til að meta grunnildi Ameluz og þéttni 5-amínólevúlínsýru (ALA) og prótóporfýríns IX (PpIX) í tengslum við Ameluz. Hjá flestum sjúklingum varð vart við allt að 2,5-falda hækkun grunnilda ALA í plasma fyrstu 3 klst. eftir notkun Ameluz, sem er enn innan eðlilegra marka fyrir innrænt ALA í samræmi við áður tilkynntar og birtrar upplýsingar um þéttni ALA. Plasmabéttni umbrotsefnisins PpIX var almennt lítil hjá öllum sjúklingum og ekki varð vart við greinilega hækkun plasmabéttni PpIX hjá neinum sjúklingi eftir notkun Ameluz.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum í húð eða gögnum úr rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki farið fram hjá ALA.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Xantangúmmí  
Fosfatidýlkólín úr sojabáunum  
Pólýsorbát 80  
Þríglýseríð, meðalkeðja  
Ísóprópýl alkóhól  
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat  
Natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat  
Natríumbensóat (E211)  
Hreinsað vatn

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

Óopnuð túpa: 24 mánuðir

Eftir að túpan hefur verið opnuð: 4 mánuðir

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið túpana vel lokað eftir að hún hefur verið opnuð.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Ein ytri askja sem inniheldur eina áltúpu, húðaða að innan með epoxýfenóllakki, með latexinnsigli og skrúfloki úr háþéttu pólyetýleni. Hver túpa inniheldur 2 g af hlaupi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgja skal fyrirmælum í notendahandbók fyrir viðkomandi lampa. Einvörðungu á að nota CE-merkta lampa sem búnir eru nauðsynlegum síum og/eða speglum til þess að húðin verði sem minnst fyrir hita, bláu ljósi (aðeins fyrir ljósnæmismeðferð með rauðu ljósi) og útfjólublárrí geislun. Athuga þarf tæknilegar upplýsingar, uppgefnar fyrir búnaðinn, áður en ljósgjafi er notaður til að tryggja að búnaðurinn standist tæknilegar kröfur við það litróf sem nota á við meðferð. Við ljósnæmismeðferð eiga sjúklingur og heilbrigðisstarfsfólk ávallt að fylgja öryggisfyrirmælum sem fylgt hafa ljósgjafanum. Við lýsingu skulu sjúklingur og heilbrigðisstarfsfólk nota viðeigandi hlífðargleraugu fyrir ljósnæmismeðferð með rauðu ljósi og samkvæmt ráðleggingum fyrir ljósnæmismeðferð með gervidagsljósi. Engin þörf er á að vernda heilbrigða húðina umhverfis meðhöndluðu húðskemmdina.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Þýskaland

Sími: +49-214-87632-66

Bréfasími: +49-214-87632-90

Netfang: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/740/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. desember 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. nóvember 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### Ytri umbúðir

#### 1. HEITI LYFS

Ameluz 78 mg/g hlaup  
5-amínólevúlínsýra

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt gramm inniheldur 78 mg af 5-amínólevúlínsýru (sem hýdróklóríð)

#### 3. HJÁLPAREFNI

Xantangúmmí, fosfatidýlkólín úr sojabaunum, pólýsorbat 80, þríglýseríð (meðalkeðja), ísóprópýl alkóhól, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, natríumbensóat (E211), hreinsað vatn. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 g

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar á húð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP  
Fleygið 4 mánuðum eftir að túpan hefur verið opnuð.

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Geymið túpuna vel lokað eftir að hún hefur verið opnuð.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/740/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer} [product code]

SN {númer} [serial number]

NN {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Túpa**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ameluz 78 mg/g hlaup  
5-amínólevúlínsýra  
Til notkunar á húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2 g

**6. ANNAÐ**

Geymið í kæli.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Ameluz 78 mg/g hlaup 5-amínólevúlínsýra

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Ameluz og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ameluz
3. Hvernig nota á Ameluz
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ameluz
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ameluz og við hverju það er notað

Ameluz inniheldur virka efnið 5-amínólevúlínsýru. Það er notað til **meðferðar** á:

- örlítið áþreifanlegri til miðlungsþykkri **geislunarhyrningu** eða heilum svæðum með geislunarhyrningu hjá fullorðnum. Geislunarhyrning eru þekktar breytingar í ytra lagi húðarinnar sem geta þróast í húðkrabbamein.
- yfirborðskenndu og/eða hnúttóttu **grunnfrumukrabbameini** sem ekki er skurðtækt þar sem hættu er á meðferðartengdum sjúkdómi og/eða slæmum útlitslegum niðurstöðum hjá fullorðnum. Grunnfrumukrabbamein er húðkrabbamein sem getur valdið rauðleitum svæðum með flögnun eða einum eða fleiri litlum hnúðum sem blæðir auðveldlega úr og gróa illa.

Eftir að lyfið er borið á verður virka efnið í Ameluz ljósvirkt og safnast upp í sjúkum frumum. Lýsing með viðeigandi ljósi framkallar hvarfgjarnar súrefnissameindir sem ráðast gegn þessum frumum. Þessi meðferð kallast ljósnæmismeðferð (PDT).

#### 2. Áður en byrjað er að nota Ameluz

##### Ekki má nota Ameluz

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir
  - 5-amínólevúlínsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
  - ljósnæmum efnum sem þekkt eru sem porfýrín
  - soja eða jarðhnetum
- Ef þú ert með skerðingu á myndun rauðs blóðlitarefnis, sem nefnist **porfýría**
- Ef þú ert með **aðra húðsjúkdóma, sem koma fram** eða versna ef **ljós skín á þig**

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Ameluz er notað.

- Örsjaldan getur ljósnæmismeðferð hugsanlega aukið hættuna á að fram komi tímabundið minnisleysi.
- Ekki er mælt með notkun Ameluz ef þú notar ónæmisbælandi lyf.
- Forðist að bera Ameluz
  - á blæðandi húðskemmdir.



- í augu eða á slímhimnu.
- á húðsvæði þar sem aðrir sjúkdómar eða húðflúr eru fyrir þar sem það getur hindrað árangur og mat meðferðar.
- Öflugur undirbúningur húðskemmda (t.d. efnameðferð (chemical peel) og meðferð með öflugum leysi (ablative laser) í kjölfarið) getur leitt til aukins sársauka við ljósnæmismeðferð.
- Hættu hvers konar meðferð með útfjólubláu ljósi áður meðferðin hefst.
- Forðast skal að láta sól skína á húðskemmdir sem fengið hafa meðferð, eða húðina í kring, í um það bil 48 tíma á eftir.

### Börn og unglingar

Geislunarhyrning og grunnfrumukrabbamein koma ekki fyrir hjá börnum og unglingum, nema í mjög sjaldgæfum tilfellum.

### Notkun annarra lyfja samhliða Ameluz

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef notuð eru lyf sem auka ofnæmisviðbrögð eða önnur skaðleg viðbrögð eftir að ljós hefur skinið á þig, eins og

- **jóhannesarjurt** eða vörur sem innihalda jurtina: lyf notuð við þunglyndi
- **gríseófulvín** lyf notað við sveppasýkingum
- **lyf sem auka vatnslosun** í gegnum nýrun með virkum efnum sem flest enda á „tíasíð“ eða „tísíð“, svo sem hýdróklórótíasíð
- ákveðin **lyf notuð við sykursýki**, eins og glíbenklamíð, glímepíríð
- **lyf notuð við geðkvillum, ógleði og uppköstum** með virkum efnum sem enda flest á „asín“, svo sem fenótíasín-geðlyf
- **lyf notuð við bakteríusýkingum** með virkum efnum sem byrja á „súlfa“ eða enda á „oxasín“ eða „sýklín“, svo sem tetracyklín

### Meðganga og brjóstgjöf

Ameluz er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu vegna ónógrar þekkingar.

Gera skal hlé á brjóstgjöf í 12 klukkustundir eftir gjöf Ameluz.

### Akstur og notkun véla

Ameluz hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### Ameluz inniheldur

- 2,4 mg af natríumbensóati (E211) í hverju grammi af hlaupi. Natríumbensóat getur valdið staðbundinni ertingu.
- fosfatidýlkólín úr sojabaunum: Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum mega ekki nota lyfið.

## 3. Hvernig nota á Ameluz

Ameluz er einungis notað á húð. Meðferðin samanstendur af notkun Ameluz og útsetningu fyrir ljósi. Meðferðin getur verið á einni eða fleiri húðskemmdum eða meðferðarsvæðum í heild. Ljósgejafinn fyrir meðferð á húðskemmdum eða svæðum með geislunarhyrningu getur verið dagsljós (náttúrulegt eða gervi) eða sérstakur lampi með rauðu ljósi. Læknirinn ákveður hvaða meðferð skuli beita á grundvelli húðskemmdanna.

Ljósgejafinn fyrir ljósnæmismeðferð á geislunarhyrningu á bol, hálsi eða útlimum og fyrir ljósnæmismeðferð á grunnfrumukrabbameini á alltaf að vera lampi með rauðu ljósi.

## **Meðferð á húðskemmdum eða svæðum með geislunarhyrningu eða grunnfrumukrabbameini með lampa með rauðu ljósi**

Notkun Ameluz með lampa með rauðu ljósi krefst sérstaks búnaðar og þekkingar á ljósnæmismeðferð. Þess vegna er þessi meðferð framkvæmd á læknastofu.

### Undirbúningur húðskemmda

Strjúka skal yfir meðferðarsvæðið með bómullarskífu vættri í spritti til að fjarlægja fitu af húðinni tryggilega. Fjarlægja skal varlega allt hreistur og hrúður og ýfa varlega yfirborð allra húðskemmdanna. Varast skal að blóðga húðina.

### Áburður hlaupsins

Ameluz er borið á húðskemmdirnar eða svæðin þakin með um 1 mm þykku lagi og látið fara um 5 mm út á nærliggjandi svæði með hanskavörðum fingurgómum eða spaða. Halda þarf að minnst kosti 1 cm fjarlægð frá augum og slímhimnum. Skolið svæðið með vatni ef lyfið kemst í sneringu við slík svæði. Hlaupinu er leyft að þorna í um það bil 10 mínútur áður en ljósþéttar umbúðir eru settar yfir meðferðarsvæðið. Umbúðirnar eru fjarlægðar eftir 3 klukkutíma. Leifar af hlaupinu eru stroknar af.

### Lýsing með lampa með rauðu ljósi

Eftir hreinsun er rauður ljósgjafi látinn skína á allt meðferðarsvæðið. Virkni og aukaverkanir, eins og tímabundinn sársauki, fara eftir því hvaða ljósgjafi er notaður. Bæði sjúklingar og heilbrigðisstarfsmenn skulu ávallt fylgja öryggisfyrirmælum sem fylgt hafa ljósgjafanum. Allir skulu nota viðeigandi hlífðargleraugu við lýsinguna. Engin þörf er á að vernda heilbrigða húð.

## **Meðferð á húðskemmdum eða svæðum með geislunarhyrningu á andliti og hársverði með náttúrulegu dagsljósi**

### Íhugunarefni fyrir meðferð

Notaðu eingöngu meðferð með náttúrulegu dagsljósi ef veðrið er hentugt þannig að þægilegt sé að vera utandyra í tvær klukkustundir (þegar hitastigið er  $> 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Ef rignir eða líklegt er að rigni skaltu ekki nota meðferð með náttúrulegu dagsljósi.

### Undirbúningur húðskemmda

Berðu sólarvörn á húðina 15 mínútum fyrir meðferð húðskemmdanna til að vernda húðina gegn sólarljósi. Notið aðeins sólarvörn með efnafræðilegum síum og sólarvarnarstuðli 30 eða hærrí. Ekki má nota sólarvörn með eðlisfræðilegum síum eins og títantvíoxíði, sinkoxíði o.fl., þar sem slíkt hindrar frásog ljóss og getur því haft áhrif á verkun.

Strjúktu síðan yfir meðferðarsvæðið með bómullarskífu sem er vætt með alkóhóli til að fjarlægja fitu af húðinni. Fjarlægðu hreistur og hrúður vandlega og ýfðu varlega yfirborð húðskemmdanna. Varastu að blóðga húðina.

### Áburður hlaupsins

Berðu Ameluz í þunnu lagi á alla húðskemmdina eða svæðin og láttu fara um 5 mm út á nærliggjandi svæði með hanskavörðum fingurgómum eða spaða.

Forðastu að koma nærri augum og slímhúð og haltu a.m.k. 1 cm fjarlægð. Skolaðu svæðið með vatni ef efnið berst af slysi á þessa staði.

Ljósþéttar umbúðir eru ekki nauðsynlegar. Ekki þurrka hlaupið af allan tímann sem á meðferðinni með náttúrulegu dagsljósi stendur.

### Lýsing með náttúrulegu dagsljósi til meðferðar við geislunarhyrningu

Ef aðstæður eru hentugar (sjá hér fyrir ofan, Íhugunarefni fyrir meðferð), skaltu fara út innan 30 mínútna frá því að hlaupið var borið á og dvelja samfellt í 2 klukkustundir í fullu dagsljósi.

Ásættanlegt er að leita skjóls í skugga í heitu veðri. Ef tíminn utandyra er rofinn, skaltu bæta hann upp með lengri lýsingartíma. Þegar tveggja tíma útsetningunni fyrir ljósi er lokið, skaltu fjarlægja leifar af hlaupinu.

## **Meðferð á húðskemmdum og svæðum með geislunarhyrningu á andliti og hársverði með lampa með gervidagsljósi**

Notkun Ameluz með lampa með gervidagsljósi krefst sérstaks búnaðar og þekkingar á ljósnæmismeðferð. Þess vegna er þessi meðferð framkvæmd á læknastofu.

### Undirbúningur húðskemmda

Strokið er yfir meðferðarsvæðið með bómullarskífu sem er vætt með spritti til að fjarlægja fitu af húðinni. Hreistur og hrúður er vandlega fjarlæggt og yfirborð húðskemmdanna ýft varlega. Varast er að blóðga húðina.

### Áburður hlaupsins

Ameluz er borið í þunnu lagi á alla húðskemmdina eða svæðin og um það bil 5 mm út á nærliggjandi svæði með hanskavörðum fingurgómum eða spaða. Halda skal a.m.k. 1 cm fjarlægð frá augum og slímhúð. Skolaðu svæðið með vatni ef efnið berst af slysi á þessa staði.

### Biðtími og lýsing með lampa með gervidagsljósi

Eftir að hlaupið er borið á skal heildartími meðferðar (sem nær yfir biðtíma og lýsingu) vera 2 klukkustundir og á ekki vera lengri en 2,5 klukkustundir. Hins vegar á að hefja lýsingu innan 0,5 til 1 klukkustundar frá því að hlaupið var borið á. Ekki er nauðsynlegt að nota lokaðar umbúðir á biðtímanum. Þær má nota ef óskað er, en nauðsynlegt er að fjarlægja þær eigi síðar en fyrir lýsingu. Bæði sjúklingar og heilbrigðisstarfsmenn skulu fara eftir öllum öryggisleiðbeiningum sem fylgja ljósgjafanum sem notaður er við meðferðina. Engin þörf er á að vernda heilbrigða, ómeðhöndlaða húð. Eftir að lýsingarmeðferðinni er lokið skal strjúka hlaupleifar af húðinni.

### **Fjöldi meðferða**

- Húðskemmdir og svæði með geislunarhyrningu eru meðhöndluð í eitt skipti.
- Grunnfrumukrabbamein er meðhöndlað í tvö skipti með einnar viku hléi á milli skipta.

Meta skal meðhöndlaðar húðskemmdir 3 mánuðum eftir meðferð. Læknirinn metur hversu vel hver húðskemmd hefur svarað meðferðinni og hugsanlegt er að endurtaka þurfi meðferðina.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir á meðferðarsvæðinu koma fyrir hjá 9 af hverjum 10 notendum og gefa til kynna að frumur á svæðinu bregðist vel við meðferð.

Einkennin eru almennt væg eða miðlungi alvarleg og koma venjulega fyrir í lýsingu eða eftir 1 til 4 daga. Í sumum tilfellum geta þau hins vegar varað í 1 til 2 vikur eða jafnvel lengur. Í örfáum tilfellum gæti þurft að hætta eða gera hlé á ljósmeðferðinni vegna aukaverkana, t.d. sársauka. Eftir lengri tíma veitir meðferð með Ameluz oft áframhaldandi bata hvað varðar gæði húðarinnar.

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan þegar Ameluz hefur verið notað með lampa með rauðu ljósi. Rannsóknir á Ameluz þar sem notað var náttúrulegt dagsljós eða gervidagsljós sýndu svipaðar tegundir aukaverkana; þó ekki eins kröftugar, einkum hvað varðar sársauka. Tiltekin viðbrögð á meðferðarsvæðinu hafa komið fram áður en ljós var notað.

**Mjög algengar:** getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- viðbrögð á meðferðarsvæði
  - húðroði
  - verkur (þ.m.t. sviði)
  - erting
  - kláði

- bólga í vefnum vegna vökvasöfnunar
- hrúður á húð
- húðflögnun
- hersli
- óeðlileg tilfinning, eins og náladofi eða dofi

**Algengar:** getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- viðbrögð á meðferðarsvæði
  - blöðrumyndun
  - útferð
  - fleiður
  - önnur viðbrögð
  - óþægindi
  - aukið sársaukanæmi
  - blæðing
  - hitatilfinning
- höfuðverkur

**Sjaldgæfar:** getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- viðbrögð á meðferðarsvæði
  - litabreytingar
  - graftarbólur
  - húðsár
  - þroti
  - bólga
  - exem með graftarbólum
  - ofnæmisviðbrögð<sup>1</sup>
- blöðrur
- þurr húð
- bólga í augnloki vegna vökvasöfnunar, þokusýn eða sjónskerðing
- óþægilegt, óeðlilegt snertiskyn
- hrollur
- hitatilfinning, sótthiti, hitakóf
- tímabundið minnisleysi<sup>1</sup>
- sársauki
- kvíði
- útferð úr sári
- þreyta
- útbrot, rauðir eða purpuralitir blettir á líkamanum
- húðsár
- þroti
- strekkt húð

<sup>1</sup> Upplýsingar sem komu fram eftir markaðssetningu

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ameluz

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á túpu og ytri umbúðum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þær kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið túpa vel lokað eftir að hún hefur verið opnuð. Fargið opnum túpum 4 mánuðum eftir að þær hafa verið opnaðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ameluz inniheldur

- Virka innihaldsefnið er 5-amínólevúlínsýra.  
1 g Ameluz inniheldur 78 mg af 5-amínólevúlínsýru (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru:  
tvínatríumfosfat tvíhýdrat, ísóprópýl alkóhól, pólýsorbat 80, hreinsað vatn, natríumbensóat (E211), natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, fosfatidýlkólín úr sojabauunum, þríglýseríð (meðalkeðja), xantangúmmí. Sjá kafla 2.

### Lýsing á útliti Ameluz og pakkingastærðir

Ameluz er hvítt til gulleitt hlaup.

Hver askja inniheldur eina áltúpu með 2 g af hlaupi og er lokað með skrúftappa úr pólýetýleni.

### Markaðsleyfishafi

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Þýskalandi  
Sími: +49 214 87632 66, Bréfasími: +49 214 87632 90  
Netfang: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

### Framleiðandi

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Þýskalandi  
Sími: +49 214 87632 66, Bréfasími: +49 214 87632 90  
Netfang: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Česká republika

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

### България

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

### Danmark

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.