

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ameluz 78 mg/g gels

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens grams (g) gela satur 78 mg 5-aminolevulīnskābes (hidrohlorīda veidā) (*5-Aminolaevulinic acid*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens grams gela satur 2,4 mg nātrija benzoāta (E211), 3 mg sojas pupiņu fosfatidilholīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Gels.

Baltas līdz iedzeltenas krāsas gels.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vieglas līdz vidēji smagas starojuma keratozes (*keratosis actinica*) (1.–2. pakāpe pēc Olsena (*Olsen klasifikācija*, skatīt 5.1. apakšpunktu) un reģionālas audu ļaundabīgas transformācijas ārstēšana pieaugušajiem.

Virspusējas un/vai nodulāras bazālo šūnu karcinomas, kas nav piemērota ķirurģiskai ārstēšanai iespējamas ar ārstēšanu saistītas saslimstības un/vai slikta kosmētiskā iznākuma dēļ, ārstēšana pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas pieaugušajiem

Sejas un galvas matainās daļas starojuma keratozes (SK) ārstēšanai jānozīmē viens fotodinamiskās terapijas kurss (ar dabisko dienas gaismu vai sarkanās gaismas vai mākslīgās dienas gaismas spuldzi) vienam vai vairākiem bojājumiem vai visiem audu ļaundabīgas transformācijas reģioniem (laukumi uz ādas, kuros vairākus starojuma keratozes bojājumus ieskauj starojuma un saules izraisīti bojājumi ierobežotā reģionā).

Starojuma keratozes (SK) ārstēšanai rumpja, kakla vai ekstremitāšu ķermeņa apgabalos jānozīmē viens šaura spektra sarkanās gaismas fotodinamiskās terapijas kurss.

Starojuma keratozes bojājumi vai reģioni jānovērtē trīs mēnešus pēc ārstēšanas. Ārstētie bojājumi vai reģioni, kas pēc 3 mēnešiem nav pilnībā izārstēti, jāārstē atkārtoti.

Bazālo šūnu karcinomas (BŠK) ārstēšanai jānozīmē divi fotodinamiskās terapijas kursi sarkanās gaismas spuldzi vienam vai vairākiem bojājumiem, starp kursiem jābūt aptuveni vienu nedēļu ilgam pārtraukumam. Bazālo šūnu karcinomas bojājumi jānovērtē trīs mēnešus pēc pēdējā ārstēšanas kursa. Ārstētie bojājumi, kas pēc 3 mēnešiem nav pilnībā izārstēti, jāārstē atkārtoti.

Pediatriskā populācija

Ameluz nav paredzēts lietošanai bērniem. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ameluz ir paredzēts lietošanai uz ādas.

Ameluz drīkst lietot tāda ārsta, medmāsas vai cita veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze fotodinamiskās terapijas izmantošanā. Ja nepieciešama ārstēšana ar sarkanās gaismas vai mākslīgās dienas gaismas spuldzi, tā jāveic veselības aprūpes speciālistam.

SK, audu ļaundabīgas transformācijas reģionu un BŠK ārstēšana ar sarkanās gaismas spuldzi:

- a) *bojājumu sagatavošana:* pirms Ameluz lietošanas visi bojājumi rūpīgi jānoslauka ar etilspirtā vai izopropilspirtā samitrinātu vates tamponu, lai attaukotu ādu. Rūpīgi jānoņem zvīņas un kreveles un visas virsmas viegli jāpadara nedaudz nelīdzenas. Jārīkojas uzmanīgi, lai neizraisītu asiņošanu. Nodulārās BŠK bojājumi bieži ir pārklāti ar neskartu epidermas keratīna slāni, kas jānoņem. Atklātie audzēja audi jānoņem uzmanīgi, neveicot ekscīzijas ārpus audzēja robežām;
- b) *gela lietošana:* Ameluz jāuzklāj uz bojājuma laukuma vai visiem audu ļaundabīgas transformācijas reģioniem un aptuveni 5 mm uz apkārtējās ādas apmēram 1 mm biežā slānī (aptuveni 20 cm² laukums vienai tūbai). Gels jāuzklāj ar pirkstiem, kuriem uzvilkti cimdi, vai lāpstiņu un gelam jāļauj nožūt aptuveni 10 minūtes, pēc tam ārstētajam apvidum uzliek gaismu necaurļaidīgu pārsēju. Pēc trīs stundas ilgas inkubācijas pārsējs jānoņem un gela paliekas jānoslauka. Gelu var uzklāt uz veselas ādas ap bojājumiem. Jāizvairās no Ameluz tiešas saskares ar acīm vai gļotādām (jā saglabā 1 cm liels attālums). Ja notikusi nejauša saskare, gelu ieteicams noskalot ar ūdeni;
- c) *apgaismošana:* pēc bojājumu notīrīšanas visu ārstējamo apvidu apgaismo ar sarkanās gaismas spuldzi ar šauru spektru aptuveni 630 nm un gaismas devu aptuveni 37 J/cm² vai ar plašāku un nepārtrauktu spektru robežās no 570 līdz 670 nm ar gaismas devu no 75 līdz 200 J/cm². Ir svarīgi nodrošināt pareizas gaismas devas izmantošanu. Kopējo gaismas devu nosaka tādi faktori kā apstarojums (vai ekvivalents), gaismas lauka izmērs, attālums starp spuldzi un ādas virsmu, kā arī apgaismošanas laiks. Šie faktori mainās atkarībā no spuldzes veida. Ja ir pieejams piemērots detektors, izmantotā gaismas deva ir jākontrolē. Apgaismošanas laikā spuldze jānovieto no ādas tādā attālumā, kāds norādīts lietotāja rokasgrāmatā. Skatīt arī 6.6. apakšpunktu. Labāku ārstēšanas rezultātu sasniegšanai ieteicams izmantot šaura spektra spuldzi. Var apsvērt simptomātisku īslaicīgu lokālu blakusparādību ārstēšanu. Ja patients šaura spektra gaismas avotus nepanes, var izmantot plašāku un nepārtrauktu spektru (skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Piezīme. Ameluz efektivitāte SK ārstēšanai rumpja, kakla vai ekstremitāšu ķermeņa apgabalos ir pierādīta tikai ar šaura spektra FDT. Nav datu par plašāka spektra lampu FDT vai dabiskās vai mākslīgās dienas gaismas FDT lietošanu šiem ķermeņa apgabaliem.

Bojājumi vēlreiz jānovērtē pēc trīs mēnešiem, kad var atkārtoti ārstēt atlikušos bojājumus vai reģionus. BŠK bojājumu atbildes reakciju uz ārstēšanu ieteicams apstiprināt, histoloģiski izmeklējot biopsijas materiālu, ja to uzskata par nepieciešamu. Pēc tam ieteicama stingra, ilgstoša BŠK klīniskā uzraudzība ar histoloģisko izmeklēšanu, ja nepieciešams.

SK un audu ļaundabīgas transformācijas reģionu uz sejas un galvas matainās daļas ārstēšana ar dabisko vai mākslīgo dienas gaismu:

- a) *apsvērumi pirms ārstēšanas:*
dabiskās dienas gaismas FDT jāizmanto tikai tadā gadījumā, ja laika apstākļi ir piemēroti, lai varētu divas stundas komfortabli uzturēties ārpus telpām (temperatūra > 10 °C). Ja laiks ir lietains vai ir iespējams lietot, ārstēšanu ar dabisko dienas gaismu jāatliek.
Lai veiktu dabiskās dienas gaismas FDT, 15 minūtes pirms bojājuma ārstēšanas jāuzklāj saules aizsargkrēms, lai aizsargātu ādu no saules iedarbības. Drīkst izmantot tikai saules aizsargkrēmus

ar ķīmiskajiem filtriem, kuru SPF ir 30 vai lielāks. Nerīkst izmantot saules aizsargkrēmus ar mehāniskajiem filtriem, piemēram, titāna dioksīdu, cinka oksīdu u.c., jo tie kavē gaismas absorbciju un tādējādi var mazināt iedarbību.

Lai veiktu mākslīgās dienas gaismas FDT, saules aizsargkrēms nav nepieciešams, jo pacienti apstarošanas laikā netiek pakļauti ultravioletās gaismas iedarbībai.

- b) *bojājumu sagatavošana:* pirms Ameluz lietošanas visi bojājumi rūpīgi jānoslauka ar etilspirtā vai izopropilspirtā samitrinātu vates tamponu, lai attaukotu ādu. Rūpīgi jānoņem zvīņas un kreveles, un visas virsmas viegli jāpadara nedaudz nelīdzenas. Jārīkojas uzmanīgi, lai neizraisītu asiņošanu;
- c) *gela lietošana:* Ameluz jāuzklāj plānā slānī uz bojājuma laukuma vai visiem aužu ļaundabīgas transformācijas reģioniem un aptuveni 5 mm uz apkārtējās ādas ar pirkstiem, kuriem uzvilkti cimdi, vai lāpstiņu. Inkubācijas laikā necaurļaidīgs pārsējs nav nepieciešams. Ja vēlas, to var izmantot mākslīgās dienas gaismas FDT, bet tas jānoņem vēlākais pirms apgaismošanas uzsākšanas. Gelu var uzklāt uz veselās ādas ap bojājumiem. Jāizvairās no Ameluz tiešas saskares ar acīm vai gļotādām (jāsaglabā 1 cm liels attālums). Ja notikusi nejauša saskare, gelu ieteicams noskalot ar ūdeni. Gelu nedrīkst noņemt visas dienas gaismas FDT laikā;
- d) *SK ārstēšana ar inkubāciju un apgaismošanu ar dienas gaismu:*

Dabiskās dienas gaismas FDT:

ja laika apstākļi ir piemēroti (skatīt a) apakšpunktu „*Apsvērumi pirms ārstēšanas*”), pacientiem jānododas ārā 30 minūšu laikā pēc gela uzklāšanas un pilnā dienas gaismā jāuzturas 2 stundas pēc kārtas. Karstā laikā drīkst uzturēties ēnā. Ja uzturēšanās ārā tiek pārtraukta, zaudētais laiks jākompensē ar ilgāku apgaismošanas laiku. Gela pārpalikumi jānoņem pēc gaismas terapijas beigām.

Mākslīgās dienas gaismas FDT:

lai nodrošinātu pietiekamu protoporfīrīna IX (PpIX) sintēzi, kopējam ārstēšanas laikam (kas ietver inkubāciju un apgaismošanu) jābūt 2 stundas un tas nedrīkst pārsniegt 2,5 stundas. Tomēr apgaismošana jāuzsāk 0,5 līdz 1 stundas laikā pēc gela uzklāšanas, lai nepieļautu pārmērīgu PpIX uzkrāšanos, kas var pastiprināt sāpju sajūtu. Apgaismošanas laiks var atšķirties CE marķēto medicīnisko ierīču, kas paredzētas mākslīgās dienas gaismas FDT, atšķirīgo parametru (piemēram apstarojuma un gaismas spektra) dēļ. Ierīcēm jāizstaro nepārtraukts vai intermitējošs spektrs, kas nosedz vienu vai vairākus PpIX absorbcijas pīķus/joslas diapazonā no 400 līdz 750 nm. Visas pētītās mākslīgās dienas gaismas ierīces ar pierādītu PpIX aktivizāciju nodrošināja vismaz sarkanās gaismas PpIX absorbcijas pīķi pie aptuveni 631 nm. Lai nodrošinātu pareizu gaismas devas lietošanu, jāievēro mākslīgās dienas gaismas ierīču lietošanas rokasgrāmatās ieteiktā gaismas deva un apgaismošanas nosacījumi. Tomēr bojājuma virsmas apstrādei izmantotā minimālā deva nedrīkst būt mazāka par ~14 J/cm². Pacientam un lietotājam jāievēro gaismas avotam pievienotā drošības instrukcija. Gela pārpalikumi jānoņem pēc gaismas terapijas beigām.

Bojājumi vēlreiz jānovērtē pēc trīs mēnešiem, kad var atkārtoti ārstēt atlikušos bojājumus vai reģionus.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, porfirīniem, soju vai zemesriekstiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Porfīrija.
- Diagnosticētas dažādas patoģenēzes un sastopamības biežuma fotodermatozes, piemēram, tādi vielmairas traucējumi kā aminoacidūrija, tādi idiopātiski vai imunoloģiski traucējumi kā polimorfiska reakcija uz gaismu, tādi ģenētiski traucējumi kā *xeroderma pigmentosum* un slimības, kuras ierosina vai pastiprina saules iedarbība, piemēram, *lupus erythematosus* vai *phemphigus erythematosus*.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pārejošas vispārējas amnēzijas (PVA) risks

Ļoti retos gadījumos fotodinamiskā terapija (FDT) var būt pārejošas vispārējas amnēzijas riska faktors. Lai gan precīzs attīstības mehānisms nav zināms, ar FDT saistītais stress un sāpes var palielināt pārejošas amnēzijas risku. Ja parādās amnēzija, FDT nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imūnsupresantu lietošana

Tā kā FDT iedarbībai svarīga ir iekaisuma atbildes reakcija, pētījumos, kuros noteica *Ameluz* efektivitāti un drošumu, netika iekļauti pacienti, kuri saņēma ārstēšanu ar imūnsupresantiem. Pieredzes par *Ameluz* lietošanu pacientiem, kuri lieto imūnsupresantus, nav. Tāpēc nav ieteicama imūnsupresantu lietošana *Ameluz* terapijas laikā.

Ameluz nedrīkst lietot uz asiņojošiem bojājumiem

Pirms gēla lietošanas jāapstādina jebkura asiņošana. Nav pieredzes par *Ameluz* lietošanu pacientiem ar iedzimtiem vai iegūtiem asinsreces traucējumiem. Ar šiem pacientiem jārikojas īpaši piesardzīgi, lai neizraisītu asiņošanu bojājuma sagatavošanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ģlotādu un acu kairinājuma risks

Ameluz var izraisīt ģlotādu vai acu kairinājumu. Palīgviela nātrija benzoāts var būt vājš ādas, acu un ģlotādu kairinātājs.

Īpaša piesardzība jāievēro, lai izvairītos no *Ameluz* nokļūšanas acīs vai ģlotādās. Ja notikusi nejauša saskare, apvidus jānoskalo ar ūdeni.

Ameluz nedrīkst lietot uz ādas apgabaliem, ko skārušas citas slimības vai tetovējumi.

Ārstēšana var neizdoties vai tās vērtējums var būt sliktāks, ja ārstētajā apvidū ir kāda ādas slimība (piemēram, ādas iekaisums, lokalizēta infekcija, psoriāze, ekzēma un citi, nevis indicētie ļaundabīgie ādas audzēji), kā arī tetovējums. Pieredzes par šo zāļu lietošanu šādos gadījumos nav.

Intensīva bojājuma sagatavošana var pastiprināt sāpes

Daži intensīvi bojājumu sagatavošanas protokoli (piemēram, ķīmiskais pīlings, pēc kura izmanto ablatīvu lāzeri) var palielināt sāpju biežumu un intensitāti FDT laikā. Šo parādību novēroja mākslīgās dienas gaismas FDT laikā, bet tā ir iespējama arī sarkanās gaismas FDT un dabiskās dienas gaismas FDT gadījumā.

Ameluz īslaicīgi palielina fototoksicitāti

UV terapija jāpārtrauc pirms ārstēšanas. Piesardzības nolūkā jāizvairās no saules iedarbības uz ārstētajām bojājumu vietām un apkārtējo ādu aptuveni 48 stundas pēc ārstēšanas. Lietošana vienlaikus ar zālēm, kurām var būt fototoksiska vai fotoalerģiska ietekme, piemēram, divšķautņu asinszāli, grizeofulvīnu, tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, sulfanilurīnvielas preparātiem, fenotiazīniem, sulfanilamīdiem, hinoloniem un tetraciklīniem, var pastiprināt fototoksisko reakciju pret fotodinamisko terapiju.

Alerģiskas reakcijas risks

Ameluz satur sojas pupiņu fosfatidilholīnu, un to nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir diagnosticēta alerģija pret zemesriekstiem vai soju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pēc lokālas lietošanas *Ameluz* būtiski nepaaugstina 5-aminolevulīnskābes vai protoporfirīna IX dabisko koncentrāciju plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par 5-aminolevulīnskābes lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no *Ameluz* lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai 5-aminolevulīnskābe/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Pēc *Ameluz* terapijas barošana ar krūti ir jāpārtrauc uz 12 stundām.

Fertilitāte

Dati par 5-aminolevulīnskābes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ameluz neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ameluz klīniskajos pētījumos lokālas ādas reakcijas gela uzklāšanas vietā novēroja vairumam pacientu, kuriem tika ārstēta starojuma keratoze un bazālo šūnu karcinoma. Tas ir sagaidāms, jo fotodinamiskās terapijas pamatprincips ir saistīts ar protoporfīrīna IX fototoksisko ietekmi. Protoporfīrīns IX tiek sintezēts no aktīvās vielas 5-aminolevulīnskābes.

Biežākās pazīmes un simptomi ir kairinājums, apsārtums, sāpes un tūska gela uzklāšanas vietā. Šo reakciju intensitāte ir atkarīga no fotodinamiskajai terapijai izmantotā apgaismošanas veida. Reakciju pastiprināšanās bija saistīta ar ātrāku bojājumu izžušanu, izmantojot sarkanās gaismas šaura spektra spuldzi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Retos gadījumos nevēlamo blakusparādību, piemēram, sāpju, dēļ apgaismošana bija jāpārtrauc uz laiku vai pastāvīgi.

Ameluz pētījumā, kurā izmantoja dabisko un mākslīgo dienas gaismu, novēroja līdzīgas nevēlamās blakusparādības. Tomēr dažas nevēlamās blakusparādības, it īpaši sāpes, bija mazāk izteiktas, ja *Ameluz* lietoja kombinācijā ar dienas gaismas FDT.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību rodas apgaismošanas laikā vai neilgi pēc tam. Simptomi parasti ir viegli vai vidēji smagi (pētnieka vērtējums četrus punktu skalā) un lielākajā daļā gadījumu ilgst 1–4 dienas, tomēr dažos gadījumos tie var saglabāties 1–2 nedēļas vai ilgāk.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādīta nevēlamo blakusparādību sastopamība 624 pacientiem, kuri galvenajos klīniskajos pētījumos saņēma fotodinamisko terapiju ar *Ameluz*. Neviena no šīm nevēlamajām blakusparādībām nebija nopietna. Tabulā iekļautas arī nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Saistīto nevēlamo blakusparādību (*adverse drug reactions*, ADR) kopsavilkums par kurām ziņojuši pacienti, kuri ārstēti ar fotodinamisko terapiju ar 5-aminolevulīnskābi

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Lietošanas vietā: pustulas Ārpus lietošanas vietas: strutojoši izsitumi
Psihiskie traucējumi	Retāk	Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Pārejoša vispārēja amnēzija (tostarp apjukums un dezorientācija)*, dizestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Plakstiņu tūska, neskaidra redze, redzes traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Tulznas, sausa āda, petēhijas, savilkta āda
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muguras sāpes
Vispārīgi traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Lietošanas vietā: eritēma, sāpes (tostarp dedzinošas sāpes), kairinājums, nieze, tūska, kreveles, lobišanās, sacietējums, parestēzija
	Bieži	Lietošanas vietā: vezikulas, izdalījumi, erozija, reakcija, nepatīkama sajūta, hiperalgēzija, asiņošana, siltuma sajūta
	Retāk	Lietošanas vietā: krāsas pārmaiņas, čūlas, tūska, iekaisums, inficēta ekzēma, paaugstināta jutība* ¹ Ārpus lietošanas vietas: drebuļi, karstuma sajūta, drudzis, sāpes, nogurums, čūla, tūska
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Izdalījumi no brūces
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Karstuma viļņi

* Pēcreģistrācijas perioda dati.

¹ Šī reakcija rodas arī pirms apgaismošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana pēc lokālas lietošanas nav raksturīga un klīniskos pētījumos nav novērota. Ja *Ameluz* tiek nejauši norīts, sistēmiska toksicitāte nav raksturīga. Tomēr ieteicams ārstēto apvidu pasargāt no saules iedarbības 48 stundas un veikt novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, sensibilizatori, ko izmanto fotodinamiskā/staru terapijā, ATĶ kods: L01XD04

Darbības mehānisms

Pēc 5-aminolevulīnskābes (ALA) lokālas lietošanas šī viela tiek metabolizēta par protoporfīrīnu IX (PpIX), fotoaktīvu savienojumu, kas uzkrājas intracelulāri ārstētajos bojājumos. PpIX aktivizē apgaismošana ar piemērota viļņu garuma un enerģijas gaismu. Skābekļa klātbūtnē veidojas reaģējoši skābekļa paveidi. Tie izraisa šūnu sastāvdaļu bojājumu un iznīcina mērķa šūnas.

Ja *Ameluz* izmanto ar sarkanās gaismas FDT protokolu, PpIX uzkrājas intracelulāri mērķa šūnās inkubācijas laikā zem gaismu necaurlaidīgā pārsēja. Turpmākā apgaismošana aktivizē uzkrājušos porfīrīnus un izraisa fototoksicitāti ar gaismu apstarotajās mērķa šūnās.

Ja *Ameluz* izmanto ar dabiskās vai mākslīgās dienas gaismas FDT protokoliem, PpIX mērķa šūnās veidojas un aktivizējas nepārtraukti, kamēr notiek apstarošana ar gaismu, izraisot nepārtrauktu mikrofototoksisku iedarbību. Necaurlaidīgs pārsējs nav nepieciešams, bet, ja vēlas, to var izmantot inkubācijas laikā mākslīgās dienas gaismas FDT gadījumā.

Mākslīgās dienas gaismas FDT ierīču rezultāti bija līdzīgi dabiskās dienas gaismas FDT ierīču rezultātiem. Mākslīgās dienas gaismas FDT ierīcēm var atšķirties specifiskais gaismas spektrs, apstarojums un apgaismošanas laiks. Mākslīgās dienas gaismas ierīču paraugu (piemēram, MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 un indoorLux[®]) analīzē visām ierīcēm tika konstatēta pietiekama PpIX aktivizācija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Starojuma keratozes (SK) un audu laundabīgas transformācijas reģionu ārstēšana

Ameluz efektivitāti un drošumu starojuma keratozes (SK) ārstēšanā vērtēja 746 klīniskos pētījumos iesaistītiem pacientiem. III fāzes klīniskajā pētījumā kopumā 486 pacienti tika ārstēti ar *Ameluz*. Visiem pacientiem bija vismaz 4 viegli līdz vidēji smagi starojuma keratozes bojājumi. Lietošanas vietas sagatavošanas procedūra un inkubācijas ilgums bija atbilstošs 4.2 apakšpunktā sniegtajam aprakstam. Ja bojājumi vai kancerogenitātes reģioni 12 nedēļas pēc sākotnējās terapijas nebija pilnībā izzuduši, tos ārstēja otrreiz pēc identiskas shēmas.

A) Sarkanās gaismas fotodinamiskā terapija sejas un galvas matainās daļas SK ārstēšanai

Nejaušinātā, novērotājam maskētā klīniskā pētījumā ALA-AK-CT002 ar 571 SK pacientu un sešu un 12 mēnešus ilgu novērošanas periodu pārbaudīja *Ameluz* fotodinamiskās terapijas līdzvērtību komerciāli reģistrētam krēmam, kas satur 16 % metilaminolevulināta (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoāta]), un pārākumu salīdzinājumā ar placebo. Sarkanās gaismas avots bija šaura gaismas spektra spuldze (*Aktilite CL 128* vai *Omnilux PDT*) vai spuldze ar plašāku un nepārtrauktu gaismas spektru (*Waldmann PDT 1200 L*, *Hydrosun Photodyn 505* vai *750*) Primārais mērķa rādītājs bija pilnīga bojājumu izzušana pacientam 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. *Ameluz* (78,2 %) bija nozīmīgi efektīvāks nekā MAL (64,2 %, [97,5 % ticamības intervāls: 5,9; ∞]) un placebo (17,1 %, [95 % ticamības intervāls: 51,2; 71,0]). Kopējais bojājumu izzušanas rādītājs, lietojot *Ameluz* (90,4 %), bija lielāks, nekā lietojot MAL (83,2 %) un placebo (37,1 %). Bojājumu izzušanas rādītāji un panesamība bija atkarīgi no apgaismošanas avota. Turpmāk tabulā norādīta efektivitāte un nevēlamās blakusparādības – īslaicīgas sāpes un apsārtums, kas rodas zāļu lietošanas vietā fotodinamiskās terapijas laikā ar dažādiem gaismas avotiem:

2.a tabula. SK ārstēšanas efektivitāte un nevēlamās blakusparādības (pārejošas sāpes un eritēma), kas rodas lietošanas vietā fotodinamiskās terapijas laikā ar dažādiem gaismas avotiem klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT002

Gaismas avots	Zāles	Kopējais pacientu skaits, kuriem izzuduši bojājumi (%)	Apsārtums lietošanas vietā (%)			Sāpes lietošanas vietā (%)		
			viegls	mērens	stiprs	viegls	mērenas	stipras
Šaura spektra	<i>Ameluz</i>	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Plaša spektra	<i>Ameluz</i>	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Klīnisko efektivitāti atkārtoti vērtēja novērošanas vizītēs sešus un 12 mēnešus pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. Recidīvu biežums pēc 12 mēnešiem *Ameluz* grupā bija nedaudz mazāks (41,6 %, [95 % ticamības intervāls: 34,4; 49,1]), salīdzinot ar MAL (44,8 %, [95 % ticamības intervāls: 36,8; 53,0]), un atkarīgs no apgaismošanai izmantotā gaismas spektra, labāku rezultātu sasniedzot ar šaura spektra spuldzēm. Pirms lēmuma par fotodinamiskās terapijas uzsākšanu jāņem vērā, ka bojājumu pilnīgas izzušanas varbūtība 12 mēnešus pēc pēdējās terapijas pacientiem bija 53,1 % vai 47,2 %, ārstējot ar *Ameluz*, un 40,8 % vai 36,3 %, ārstējot ar MAL attiecīgi ar šaura spektra spuldzēm vai visiem spuldžu veidiem. Varbūtība, ka *Ameluz* grupas pacientiem būs nepieciešams tikai viens ārstēšanas kurss un 12 mēnešus pēc fotodinamiskās terapijas bojājumi būs pilnībā izzuduši, bija 32,3 %, bet pacientiem MAL grupā vidēji 22,4 %, izmantojot visu veidu spuldzes.

Kosmētiskais rezultāts, ko novērtēja 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas (neiekļaujot pacientus, kuriem sākotnējais kopējais vērtējums bija 0) bija: ļoti labs vai labs 43,1 % pacientu *Ameluz* grupā, 45,2 % MAL grupā un 36,4 % placebo grupā; un neapmierinošs vai sliktāks attiecīgi 7,9 %, 8,1 % un 18,2 % pacientu.

Nejaušinātā, dubultmaskētā klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT003, kurā piedalījās 122 SK pacienti, *Ameluz* salīdzināja arī ar placebo terapiju. Sarkanās gaismas avots izstaroja šauru spektru aptuveni 630 nm pie gaismas devas 37 J/cm² (*Aktilite CL 128*) vai plašāku un nepārtrauktu spektru robežās no 570 līdz 670 nm pie gaismas devas 170 J/cm² (*Photodyn 750*). Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga bojājumu izžušana pacientam 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. Fotodinamiskā terapija ar *Ameluz* (66,3 %) bija nozīmīgi efektīvāka nekā lietojot placebo (12,5 %, $p < 0,0001$). Kopējais bojājumu izžušanas rādītājs, lietojot *Ameluz* (81,1 %), bija lielāks nekā lietojot placebo (20,9 %). Bojājumu izžušanas rādītājs un panesamība bija atkarīga no apgaismošanas avota, labākus rezultātus sasniedzot ar šaura spektra gaismas avotu. Klīniskā efektivitāte saglabājās sešu un 12 mēnešu novērošanas periodā pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. Pirms lēmuma par fotodinamiskās terapijas uzsākšanu jāņem vērā, ka bojājumu pilnīgas izžušanas varbūtība ar *Ameluz* ārstētiem pacientiem 12 mēnešu pēc pēdējās terapijas bija 67,5 % vai 46,8 % attiecīgi ar šaura spektra spuldzēm vai visiem spuldžu veidiem. Varbūtība, ka būs nepieciešams tikai viens ārstēšanas kurss ar *Ameluz* un bojājumi pēc 12 mēnešiem būs pilnībā izzuduši, bija vidēji 34,5 %, izmantojot visu veidu spuldzes.

2.b tabula. SK ārstēšanas efektivitāte un nevēlamās blakusparādības (pārejošas sāpes un eritēma), kas rodas lietošanas vietā fotodinamiskās terapijas laikā ar dažādiem gaismas avotiem klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT003

Gaismas avots	Zāles	Kopējais pacientu skaits, kuriem izzuduši bojājumi (%)	Apsārtums lietošanas vietā (%)			Sāpes lietošanas vietā (%)		
			viegls	mērens	stiprs	vieglas	mērenas	stipras
Šaura spektra	<i>Ameluz</i>	87	26	67	7	30	35	16
Plaša spektra	<i>Ameluz</i>	53	47	19	0	35	14	0

Abos SK pētījumos ALA-AK-CT002 un -CT003 bojājumu izžušanas rādītājs pēc apgaismošanas ar šaura gaismas spektra ierīcēm bija lielāks, bet traucējumu lietošanas vietā (piemēram, īslaicīgu sāpju, apsārtuma) sastopamība un izteiktība pacientiem, kuriem apgaismošana veikta ar šīm ierīcēm, palielinājās (skatīt tabulas iepriekš un 4.8 apakšpunktu).

Kosmētisko rezultātu kā ļoti labu vai labu novērtēja 47,6 % pacientu *Ameluz* grupā salīdzinājumā ar 25,0 % pacientu placebo grupā. Neapmierinošu vai sliktāku kosmētisko rezultātu konstatēja 3,8 % pacientu *Ameluz* grupā un 22,5 % pacientu placebo grupā.

Reģionālo audu ļaundabīgo transformāciju raksturo ādas laukums, kurā atrodas vairāki starojuma keratozes bojājumi, kuru pamatā vai kuriem apkārt ir starojuma bojājums (jēdziens pazīstams kā „reģionālā audu ļaundabīgā transformācija” vai „pārmaiņas reģionā”); bojājumu apmērs var nebūt vizuāli redzams vai fizikālā pārbaudē ievērojams. Trešajā, nejaušinātajā, dubultmaskētajā klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT007, kurā piedalījās 87 pacienti, *Ameluz* un placebo salīdzināja visiem terapijas reģioniem (audu ļaundabīgas transformācijas reģioniem), kuros bija 4 līdz 8 starojuma keratozes bojājumi ar maksimālo laukumu 20 cm². Sarkanās gaismas avots izstaroja šauru spektru aptuveni 635 nm pie gaismas devas 37 J/cm² (BF-RhodoLED). *Ameluz* uzrādīja lielāku efektivitāti nekā placebo bojājumu izžušanas rādītājos pacientam (attiecīgi 90,9 %, salīdzinot ar 21,9 %, *Ameluz* salīdzinot ar placebo; $p < 0,0001$) un pilnīgas bojājuma izžušanas rādītājos (attiecīgi 94,3 %, salīdzinot ar 32,9 %; $p < 0,0001$), kad tika veikta kontrole 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. 96,9 % pacientu ar starojuma keratozes bojājumiem uz sejas vai pieres izzuda visi bojājumi; 81,8 % pacientu ar starojuma keratozes bojājumiem galvas matainajā daļā bojājumi izzuda pilnībā. Pēc *Ameluz* un placebo terapijas viegla smaguma bojājumi izzuda attiecīgi 99,1 %, salīdzinot ar 49,2 %, un vidēja smaguma intensitātes bojājumi izzuda 91,7 %, salīdzinot ar 24,1 %. Tikai pēc 1 fotodinamiskās terapijas reizes, pilnīgu bojājumu izžušanu pacientam novēroja 61,8 %, salīdzinot ar 9,4%, un pilnīgu bojājumu izžušanu novēroja 84,2 %, salīdzinot ar 22,0 %, attiecīgi *Ameluz* un placebo terapijai.

6 un 12 mēnešu novērošanas periodā pēc pēdējās PDT klīniskā efektivitāte saglabājās. 6 mēnešus pēc *Ameluz* terapijas 6,2 % gadījumos novēroja recidīvu un pēc 12 mēnešiem to novēroja vēl papildu 2,9 % gadījumos (placebo: 1,9 % gadījumos pēc 6 mēnešiem un pēc 12 mēnešiem to novēroja vēl papildus 0 % gadījumos). Bojājumu recidīvu rādītājs pacientam bija 24,5 % un 14,3 % pēc 6 mēnešiem, un papildus 12,2 % un 0 % pēc 12 mēnešiem, attiecīgi *Ameluz* un placebo.

Šajā pētījumā lietotā reģionālā terapija atļāva veikt ādas kvalitātes izmaiņu novērtējumu sākotnēji, 6 un 12 mēnešus pēc pēdējās PDT, izvērtējot izmaiņas pēc bojājumu smaguma. Procentuālais pacientu skaits ar ādas bojājumiem pirms PDT un 12 mēnešus pēc PDT ir norādīts zemāk tabulā. Visi ādas kvalitātes parametri terapijas apvidū 12 mēnešu novērošanas periodā nepārtraukti uzlabojās.

3a. tabula. Ādas kvalitātes parametri ārstētajā zonā 12 mēnešu novērošanas periodā (ALA-AK-CT007)

Ādas bojājuma veids	Bojājuma smagums	AMELUZ		Placebo	
		Pirms PDT (%)	12 mēnešus pēc PDT (%)	Pirms PDT (%)	12 mēnešus pēc PDT (%)
Raupjums/ sausums/ lobīšanās	Nebija	15	72	11	58
	Viegla	50	26	56	35
	Vidēja/ smaga	35	2	33	8
Hiper- pigmentācija	Nebija	41	76	30	62
	Viegla	52	24	59	35
	Vidēja/ smaga	7	0	11	4
Hipo- pigmentācija	Nebija	54	89	52	69
	Viegla	43	11	44	27
	Vidēja/ smaga	4	0	4	4
Plankumaina vai neregulāra pigmentācija	Nebija	52	82	48	73
	Viegla	44	17	41	15
	Vidēja/ smaga	4	2	11	12
Rētošanās	Nebija	74	93	74	89
	Viegla	22	7	22	12
	Vidēja/ smaga	4	0	4	0
Atrofija	Nebija	69	96	70	92
	Viegla	30	4	30	8
	Vidēja/ smaga	2	0	0	0

B) Sarkanās gaismas fotodinamiskā terapija SK ārstēšanai rumpja, kakla vai ekstremitāšu apgabalos

Nejaušinātā, dubultmaskētā, intraindivīda III fāzes klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT010 50 pacientiem ar 4-10 SK bojājumiem uz pretējām ekstremitāšu un/vai kakla/rumpja pusēm pārbaudīja *Ameluz* efektivitāti SK ārstēšanai uz citiem ķermeņa apgabaliem (ekstremitātēm, rumpja un kakla), salīdzinājumā ar placebo. Sarkanās gaismas avots izstaroja šauru spektru aptuveni 635 nm pie gaismas devas 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Primārais mērķa kritērijs bija kopējie bojājumu izzušanas rādītāji 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. *Ameluz* uzrādīja lielāku efektivitāti nekā placebo vidējos pilnīgas bojājuma izzušanas rādītājos (attiecīgi 86,0 %, salīdzinot ar 32,9 %) un pilnīgas bojājumu izzušanas rādītājos pacientam (attiecīgi 67,3 %, salīdzinot ar 12,2 %, *Ameluz* salīdzinot ar placebo), kad tika veikta kontrole 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas, savukārt tādu bojājumu, kurus vienlaicīgi kā pilnīgi izzudušus novērtēja gan pētnieks, gan arī ar biopsijas histopatoloģisko izmeklēšanu, rādītājs abām grupām bija zemāks: 70,2 % *Ameluz* grupā un 19,1 % placebo grupā.

C) Dabiskās dienas gaismas fotodinamiskā terapija sejas un galvas matainās daļas SK ārstēšanai

Nejaušinātā, novērotājam maskētā, intraindivīda III fāzes klīniskajā pētījumā (ALA-AK-CT009) 52 pacientiem ar 3-9 SK bojājumiem katrā sejas pusē un/vai galvas matainajā daļā pārbaudīja *Ameluz* efektivitāti, lietojot to kombinācijā un dabiskās dienas gaismas FDT. Tika noteikta *Ameluz* līdzvērtība krēmam, kas satur 16 % metilaminolevulināta (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoāta]) un kas ir

komerciāli reģistrēts izmantošanai ar dabiskās dienas gaismas FDT. Katru sejas pusi/galvas mataino daļu ārstēja ar vienu no šīm zālēm. Dabiskās dienas gaismas FDT tika veikta ārpus telpām 2 stundas pēc kārtas pilnā dienas gaismā. Saulainās dienās pacients drīkstēja atrasties ēnā, ja atrašanās tiešā saules gaismā bija nepatīkama. Lietus periodi vai laiks, kad pacients uzturējās iekštelpās, tika attiecīgi kompensēti ar ārpus telpām pavadītā laika pagarināšanu. Atsevišķās Eiropas daļās dabiskās dienas gaismas intensitāte ziemas mēnešu periodā var nebūt pietiekama ārstēšanai ar dabisko dienas gaismu un *Ameluz*. Dienvideiropā dienas gaismas fotodinamisko terapiju ar *Ameluz* var veikt visu gadu, Centrāleiropā – no februāra līdz oktobrim, bet Ziemeļeiropā – no marta līdz oktobrim. Pilnīgas bojājumu izzušanas rādītājs, lietojot *Ameluz* kombinācijā ar vienreizēju dabiskās dienas gaismas FDT, bija 79,8 % salīdzinājumā ar 76,5 %, lietojot MAL. Pētījumā tika pierādīta *Ameluz* līdzvērtība MAL krēmam [97,5 % ticamības intervāla apakšējā robeža 0,0]. Nevēlamās blakusparādības un panesamība bija līdzīga abās ārstēšanas grupās. Klīniskā efektivitāte tika atkārtoti novērtēta kontroles vizītēs 6 un 12 mēnešus pēc pēdējās dabiskās dienas gaismas FDT. Vidējais bojājumu recidīvu skaits pēc 12 mēnešiem bija skaitliski mazāks *Ameluz* grupā (19,5 %) salīdzinājumā ar MAL grupu (31,2 %).

3b. tabula. Kopējie bojājumu izzušanas rādītāji (pilnībā izzudušo individuālo bojājumu procentuālais skaits) klīniskajā pētījumā ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA vidējais rādītājs ± SN (%)	N	MAL vidējais rādītājs ± SN (%)	97,5% ticamības intervāla apakšējā robeža	P vērtība
Protokolā noteiktā grupa – līdzvērtība	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
Pilnas analīzes grupa – pārākums	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Bazālo šūnu karcinomas (BŠK) ārstēšana

Ameluz efektivitāti un drošumu bazālo šūnu karcinomas (BŠK), kuras biezums ir <2 mm, ārstēšanā vērtēja 281 pacientam, kas iekļauts III fāzes klīniskajā pētījumā (ALA-BCC-CT008). Šajā pētījumā kopumā 138 pacienti tika ārstēti ar *Ameluz*. Visiem pacientiem bija no 1-3 BŠK bojājumi uz sejas/pieres, galvas skalpa daļas bez matiem, ekstremitātēm un/vai kakla/rumpja. Šajā pētījumā pārbaudīja *Ameluz* fotodinamiskās terapijas līdzvērtību krēmam, kas satur 16 % metilaminolevulināta (MAL, metil-[5-amino-4-oksopentanoāta]). Sarkanās gaismas avots nodrošināja šauru gaismas spektru aptuveni 635 nm un gaismas devu 37 J/cm² (*BF-RhodoLED*). Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga bojājumu izzušana pacientam 12 nedēļas pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas.

Pilnīgas bojājumu izzušanas rādītājs, lietojot *Ameluz*, bija 93,4 % salīdzinājumā ar 91,8 %, lietojot MAL. Pētījumā tika pierādīta *Ameluz* līdzvērtība MAL krēmam [97,5 % ticamības intervāls 6,5]. 94,6 % no BŠK bojājumiem izzuda, lietojot *Ameluz*, 92,9 % – lietojot MAL. Attiecībā uz nodulāro BŠK 89,3 % bojājumu izzuda, lietojot *Ameluz*, 78,6 % – lietojot MAL. Nevēlamās blakusparādības un panesamība bija līdzīga abās ārstēšanas grupās.

Klīniskā efektivitāte tika atkārtoti novērtēta kontroles vizītēs 6 un 12 mēnešus pēc pēdējās fotodinamiskās terapijas. Bojājumu recidīvu skaits pēc 6 un 12 mēnešiem bija attiecīgi 2,9 % un 6,7 % *Ameluz* grupā un 4,3 % un 8,2 % MAL grupā.

4. tabula. FDT efektivitāte BŠK ārstēšanā visiem pacientiem un atsevišķām apakšgrupām klīniskajā pētījumā ALA-BCC-CT008

	<i>Ameluz</i> Pacientu skaits n (%)	<i>Ameluz</i> Pilnīga visu bojājumu izzušana pacientam n (%)	<i>Ameluz</i> Pilnīga bojājuma izzušana n (%)	MAL Pacientu skaits n (%)	MAL Pilnīga visu bojājumu izzušana pacientam n (%)	MAL Pilnīga bojājuma izzušana n (%)
Kopā	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Apakšgrupas:						

Pacienti ar vairāk nekā 1 BŠK	23 (19,0)	23/23 (100,0)	neattiecas	16 (14,5)	14/16 (87,5)	neattiecas
Virspusēja (tikai)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulāra (tikai)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Citas (tostarp jauktas virspusējas/nodulāras BŠK)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Biezums >1 mm	neattiecas	neattiecas	8/11 (72,7)	neattiecas	neattiecas	8/12 (66,7)
BŠK uz galvas (tikai)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BŠK uz rumpja (tikai)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Pacientu sadalījums apakšgrupās abām zālēm bija līdzīgs un atspoguļoja sadalījumu vispārējā populācijā, kur vairāk nekā 70 % BŠK lokalizējas galvas/rumpja rajonā. Šajā rajonā lokalizētās BŠK pārsvarā pieder pie virspusējā apakštipa. Kopsavilkumā, pat ja apakšgrupu lielums ir pārāk mazs, lai izdarītu nozīmīgus secinājumus par atsevišķām grupām, abu zāļu sadalījums attiecīgajās apakšgrupās ir ļoti līdzīgs. Tādējādi, nešķiet ticami, ka tas varētu negatīvi ietekmēt pētījuma primārā mērķa kritērija izvirzīto līdzvērtīguma prasību vai vispārējās tendences, kas novērotas visās apakšgrupās.

Klīniskajā pētījumā, kura mērķis bija izpētīt ALA sensibilizācijas potenciālu 216 veseliem cilvēkiem, 13 cilvēkiem (6 %) pēc 21 dienu ilgas nepārtrauktas iedarbības attīstījās alerģiskais kontaktdermatīts, lietojot ALA devas, kas bija lielākas nekā devas, kuras parasti lieto ārstējot starojuma keratozes bojājumus. Alerģiskais kontaktdermatīts nav novērots parastās terapijas apstākļos.

Starojuma keratozes bojājumu smagumu vērtēja atbilstoši skalai, ko aprakstījis *Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743)*:

Pakāpe	Smaguma pakāpes klīniskais raksturojums
0	bojājumu nav
1	viegli bojājumi
2	vidēji smagi bojājumi
3	smagi bojājumi

starojuma keratozes bojājumu nav, tie nav redzami un palpējami
plakanas, sārtas makulas bez hiperkeratozes pazīmēm un apsārtuma, nedaudz palpējamās, starojuma keratozes bojājumi sajūkami labāk nekā saskatāmi
sārtas līdz sarkanīgas papulas un eritematozas plāksnes ar hiperkeratotisku virsmu, vidēja biezuma starojuma keratoze, kas viegli saskatāma un sajūtama
ļoti bieza un/vai acīm redzama starojuma keratoze

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus *Ameluz* visās pediatriskās populācijas apakšgrupās starojuma keratozes gadījumā. Uz bazālo šūnu karcinomu attiecas grupas atbrīvojums (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

In vitro dermālo absorbciju cilvēka ādā pētīja, izmantojot *Ameluz*, kas satur radioaktīvi iezīmētu 5-aminolevulīnskābi (ALA). Pēc 24 stundām vidējā kumulatīvā absorbcija (kas ietver arī uzkrāšanos dermā) caur cilvēka ādu bija 0,2 % lietotās devas. Atbilstoši pētījumi, izmantojot cilvēka ādu ar starojuma keratozes bojājumiem un/vai nelīdzenu virsmu, netika veikti.

Izkliede

II fāzes klīniskajā pētījumā 5-aminolevulināskābes un protoporfirīna IX līmeni serumā un ALA līmeni urīnā noteica pirms *Ameluz* lietošanas fotodinamiskai terapijai, kā arī trīs un 24 stundas pēc tam. Neviens līmenis pēc zāļu devas lietošanas nebija paaugstināts, salīdzinot ar dabīgi novēroto līmeni pirms zāļu devas lietošanas, kas liecina, ka nozīmīga sistēmiska absorbcija pēc lokālas lietošanas nenotiek.

Ar 12 pacientiem, kuriem bija vismaz 10 viegla līdz vidēja smaguma starojuma keratozes bojājumi uz sejas vai pieres, tika veikts maksimālās lietošanas farmakokinētiskais pētījums. Noteiktā secībā tika uzklāta visa tūbiņa placebo un *Ameluz*, kam sekoja fotodinamiskās terapijas kurss, ieskaitot 7 dienu izskalošanas periodu, lai novērtētu sākotnējo un *Ameluz* atkarīgu ALA un PpIX koncentrāciju plazmā. Pirmo 3 stundu laikā pēc *Ameluz* uzklāšanas lielākajai daļai pacientu bija vērojama pamata ALA koncentrācijas plazmā palielināšanās līdz pat 2,5 reizēm, kas vēl arvien atrodas normālā endogēnā ALA koncentrācijas diapazonā, par ko ir ziņots un veiktas publikācijas iepriekš. Metabolīta PpIX koncentrācija plazmā pārsvarā bija zema visiem pacientiem un nevienam pacientam pēc *Ameluz* uzklāšanas nenovēroja būtisku PpIX koncentrācijas palielināšanos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pamatojoties uz dermālās toksicitātes pētījumiem vai literatūrā minētiem pētījumiem par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un reproduktīvo toksicitāti, neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi ar ALA nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ksantāna sveķi
Sojas pupiņu fosfatidilholīns
Polisorbāts 80
Triglicerīdi, vidējas virknes
Izopropilspirts
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs benzoāts (E211)
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta tūba: 24 mēneši
Pēc pirmās atvēršanas: 4 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).
Pēc pirmās atvēršanas uzglabāt cieši noslēgtā tūbā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kartona kastīte, kas satur alumīnija tūbu ar epoksifenola iekšēju lakas pārklājumu un lateksa aizdari, augsta blīvuma polietilēna skrūvējams vāciņš. Katrā tūbā ir 2 g gela.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Katra spuldze jālieto atbilstoši lietotāja rokasgrāmatā sniegtajiem norādījumiem. Drīkst izmantot vienīgi spuldzes ar *CE* marķējumu, kurām ir nepieciešamie filtri un/vai atstarojoši spoguļi, kas mazina siltuma, zilās gaismas (tikai sarkanās gaismas FDT gadījumā) un ultravioletā (UV) starojuma iedarbību. Pirms konkrēta gaismas avota izmantošanas jāpārbauda ierīces tehniskās specifikācijas un jāievēro izmantotā gaismas spektra prasības. Gan pacientam, gan medicīnas darbiniekam, kurš veic fotodinamisko terapiju, jāievēro drošuma norādījumi, kas sniegti saistībā ar izmantoto gaismas avotu. Apgaismošanas laikā ar sarkanās gaismas FDT pacientam un medicīnas darbiniekiem jāvalkā piemērotas aizsargbrilles, un to lietošana ir ieteicama, veicot mākslīgās dienas gaismas FDT. Vesela neārstēta āda ap ārstētiem bojājumiem nav jāaizsargā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Vācija
Tel.: +49-214-87632-66
Fakss +49-214-87632-90
E-pasts: ameluz@biofrontera.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/740/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 14. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 21. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ameluz 78 mg/g gels
5-aminolaevulinic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens grams satur 78 mg 5-aminolevuliniskābes (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ksantāna sveķi, sojas pupiņu fosfatidilholīns, polisorbāts 80, vidējas virknes triglicerīdi, izopropilspirts, nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija benzoāts (E211), attīrīts ūdens. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai uz ādas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Iznīcināt 4 mēneši pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Pēc pirmās atvēršanas uzglabāt cieši noslēgtā tūbā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/740/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs} [produkta kods]

SN {numurs} [sērijas numurs]

NN {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Tūba

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ameluz 78 mg/g gels
5-aminolaevulinic acid
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 g

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ameluz 78 mg/g gels *5-aminolaevulinic acid*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Ameluz* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms *Ameluz* lietošanas
3. Kā lietot *Ameluz*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Ameluz*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Ameluz* un kādam nolūkam tās lieto

Ameluz satur aktīvo vielu 5-aminolevulīnskābi. To lieto, lai **ārstētu**:

- nedaudz palpējamu līdz mēreni biezu **starojuma keratozi** vai visus starojuma keratozes skartos reģionus pieaugušajiem. Starojuma keratozes ir noteiktas ādas ārējā slāņa pārmaiņas, kas var izraisīt ādas vēzi;
- virspusēju un/vai nodulāru **bazālo šūnu karcinomu**, kas nav piemērota ķirurģiskai ārstēšanai iespējamās ar ārstēšanu saistītas saslimstības un/vai slikta kosmētiskā iznākuma dēļ, pieaugušajiem. Bazālo šūnu karcinoma ir ādas vēzis, kas izskatās kā sarkanīgi pleķi ar ādas lobīšanos vai viens vai vairāki ādas pacēlumi, kas viegli asiņo un nedzīst.

Pēc lietošanas *Ameluz* aktīvā viela kļūst par gaismā aktīvu vielu, kas uzkrājas skartajās šūnās.

Apgaismojot ar atbilstošu gaismu, veidojas reaktīvo skābekli saturošas molekulas, kas darbojas pret mērķa šūnām. Šādu ārstēšanu sauc par fotodinamisko terapiju (FDT).

2. Kas jāzina pirms *Ameluz* lietošanā

Nelietojiet *Ameluz* šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret
 - 5-aminolevulīnskābi vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
 - fotoaktīvām vielām, kuras dēvē par porfirīniem;
 - soju vai zemesriekstiem;
- ja Jums ir sarkanā asins pigmenta veidošanās traucējumi, ko sauc par **porfiriju**;
- ja Jums ir citas izcelsmes **ādas slimības, ko izraisa** vai pasliktina pakļaušana **gaismas** iedarbībai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošana

Pirms *Ameluz* lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ļoti retos gadījumos fotodinamiskā terapija var paaugstināt pārejoša atmiņas zuduma risku.
- *Ameluz* lietošana nav ieteicama, ja Jūs lietojat imūnsupresantus.
- Jāizvairās no *Ameluz* uzklāšanas:
 - uz asiņojošiem bojājumiem;
 - acīs vai uz gļotādām;

- uz ādas rajoniem, kurus jau skārušas citas slimības vai uz kuriem ir tetovējumi, jo tas var nevēlami ietekmēt ārstēšanas rezultātu un vērtējumu.
- Intensīva bojājuma sagatavošana (piemēram, ķīmiskais pīlings, pēc kura izmanto ablatīvu lāzeri) var palielināt sāpes FDT laikā.
- Pirms ārstēšanas jāpārtrauc jebkāda UV terapija.
- Izvairieties no saules iedarbības uz ārstētajām bojājumu vietām un apkārtējo ādu aptuveni 48 stundas pēc ārstēšanas.

Bērni un pusaudži

Starojuma keratozes un bazālo šūnu karcinomas nerodas bērniem un pusaudžiem, izņemot ārkārtīgi retos gadījumos.

Citas zāles un Ameluz

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas pastiprina alerģiskas vai citas nelabvēlīgas reakcijas pēc gaismas iedarbības, piemēram

- **divšķautņu asinszāli** vai tās preparātus: zāles depresijas ārstēšanai;
- **grizeofulvīnu**: zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- **zāles šķidrums izvadīšanas palielināšanai** caur nierēm; šo aktīvo vielu nosaukumi galvenokārt beidzas ar izskaņu “-tiazīds” vai “-tizīds”, piemēram, hidrohlortiazīds;
- noteiktas **zāles diabēta ārstēšanai**, piemēram, glibenklamīdu, glimepirīdu;
- **zāles psihisku traucējumu, sliktas dūšas vai vemšanas ārstēšanai**, šo aktīvo vielu nosaukumi lielākoties beidzas ar izskaņu “-azīns”, piemēram, fenotiazīns;
- **zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai**, šo aktīvo vielu nosaukumi sākas ar “sulfa-” vai beidzas ar “-oksacīns” vai “-ciklīns”, piemēram, tetraciklīns.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ameluz grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, jo nav pietiekami daudz datu par šādu lietošanu. 12 stundas pēc *Ameluz* uzklāšanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ameluz neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

***Ameluz* satur:**

- Viens grams gela satur 2,4 mg nātrija benzoāta (E211). Nātrija benzoāts var izraisīt vietēju kairinājumu.
- sojas pupiņu fosfatidilholīnu: nelietojiet šīs zāles, ja jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju;

3. Kā lietot Ameluz

Ameluz lieto tikai uz ādas. Ārstēšana sastāv no *Ameluz* uzklāšanas un apstarošanas ar gaismu. Terapijas kursu var nozīmēt vienam vai vairākiem bojājumiem vai visiem terapijas reģioniem. Terapijas apgaismojuma avots starojuma keratozes bojājumu vai reģionu ārstēšanai var būt dienas gaisma (dabiskā vai mākslīgā) vai speciāla sarkanās gaismas spuldze. Ārsts izlems par Jums piemērotāko ārstēšanu, atkarībā no bojājumiem.

Fotodinamiskās terapijas apgaismojuma avotam starojuma keratozes ārstēšanai rumpja, kakla un ekstremitāšu ķermeņa apgabalos un bazālo šūnu karcinomas ārstēšanai vienmēr ir jābūt sarkanās gaismas spuldzei

Starojuma keratozes un bazālo šūnu karcinomas bojājumu vai reģionu ārstēšana ar sarkanās gaismas spuldzi

Ameluz lietošanai ar sarkanās gaismas spuldzi nepieciešams īpašs aprīkojums un zināšanas par fotodinamisko terapiju. Tāpēc šī ārstēšana tiek veikta ārsta praksē.

Bojājumu sagatavošana

Apstrādes vietu noslauka ar spirtā samitrinātu vates tamponu, lai attaukotu ādu. Rūpīgi noņem zvīņas un kreveles un visas bojājumu virsmas padara nedaudz nelīdzenas. Jārīkojas uzmanīgi, lai izvairītos no asiņošanas.

Gela uzklāšana

Ameluz uzklāj aptuveni 1 mm biezā slānī uz visiem bojājumiem vai reģioniem un aptuveni 5 mm uz apkārt esošās ādas, ar lāpstiņu vai pirkstu galiem, uzvelkot cimdu. Jāsaglabā vismaz 1 cm liels attālums līdz acīm un gļotādām. Ja šāda saskare notikusi, noskalojiet gelu ar ūdeni. Gelam ļauj nožūt aptuveni 10 minūtes, tad ārstētajai vietai uzliek gaismu necaur laidīgu pārsēju. Pārsēju noņem pēc 3 stundām. Atlikušo gelu noslauka.

Apgaismošana ar sarkanās gaismas spuldzi

Pēc nofiršanas visu ārstēto apvidu apgaismo, izmantojot sarkanās gaismas avotu. Efektivitāte un tādu blakusparādību, kā īslaicīgu sāpju rašanās ir atkarīga no izmantotā gaismas avota. Gan pacientiem, gan veselības aprūpes speciālistiem jāievēro norādījumi par drošumu, kas pievienoti terapijas laikā izmantotajam gaismas avotam. Visiem apgaismošanas laikā jāvalkā piemērotas aizsargbrilles. Vesela neārstēta āda nav jāaizsargā.

Starojuma keratozes bojājumu un reģionu uz sejas un galvas matainās daļas ārstēšana ar dabisko dienas gaismu

Apsvērumi pirms ārstēšanas

Ārstēšanu ar dabisko dienas gaismu izmantojiet tikai tādā gadījumā, ja laika apstākļi ir piemēroti, lai varētu divas stundas komfortabli uzturēties ārpus telpām (temperatūra > 10 °C). Ja laiks ir lietais vai iespējams lietot, neizmantojiet ārstēšanu ar dabisko dienas gaismu.

Bojājumu sagatavošana

15 minūtes pirms bojājumu ārstēšanas uz ādas, kas tiks pakļauta saules iedarbībai, uzklājiet saules aizsargkrēmu, lai aizsargātu ādu no saules iedarbības. Izmantojiet tikai saules aizsargkrēmus ar ķīmiskajiem filtriem, kuru SPF ir 30 vai lielāks. Neizmantojiet saules aizsargkrēmus ar mehāniskajiem filtriem, piemēram, titāna dioksīdu vai cinka oksīdu, jo tie kavē gaismas absorbciju un tādējādi var mazināt efektivitāti.

Pēc tam noslaukiet zonu, uz kuras tiks uzklātas zāles, ar etilspirtā samitrinātu vates tamponu, lai attaukotu ādu. Rūpīgi noņemiet zvīņas un kreveles un viegli padariet visas virsmas nedaudz nelīdzenas. Rīkojieties uzmanīgi, lai neizraisītu asiņošanu.

Gela lietošana

Uzklājiet *Ameluz* plānā slānī uz visiem bojājumiem vai reģioniem un aptuveni 5 mm apkārtējās ādas ar lāpstiņu vai pirkstu galiem, uzvelkot cimdu.

Jāizvairās no saskares ar acīm un gļotādām, - starp gela uzklāšanas vietu un šīm vietām saglabājot vismaz 1 cm attālumu. Ja notikusi saskare, noskalojiet gelu ar ūdeni.

Gaismu necaur laidīgs pārsējs nav nepieciešams. Nenoņemiet gelu visa dabiskās dienas gaismas terapijas kursa laikā.

Starojuma keratozes ārstēšana ar apgaismošanu ar dabisko dienas gaismu

Ja laika apstākļi ir piemēroti (skatīt iepriekš „Apsvērumi pirms ārstēšanas”), Jums jānododas ārā 30 minūšu laikā pēc gela uzklāšanas un pilnā dienas gaismā jāuzturas 2 stundas pēc kārtas. Karstā laikā drīkst uzturēties ēnā. Ja uzturēšanās ārā tiek pārtraukta, Jums jākompensē zaudētais laiks ar ilgāku apgaismošanas laiku. Pēc divas stundas ilgas uzturēšanās gaismā nomazgājiet gela pārpalikumu.

Starojuma keratozes bojājumu un reģionu uz sejas un galvas matainās daļas ārstēšana ar mākslīgo dienas gaismu

Ameluz lietošanai ar mākslīgās dienas gaismas spuldzi nepieciešams īpašs aprīkojums un zināšanas par fotodinamisko terapiju. Tāpēc šī ārstēšana tiek veikta ārsta praksē.

Bojājumu sagatavošana

Apstrādes vietu noslauka ar spirtā samitrinātu vates tamponu, lai attaukotu ādu. Rūpīgi noņem zvīņas un krevelas un visas bojājumu virsmas padara nedaudz nelīdzenas. Jārīkojas uzmanīgi, lai izvairītos no asiņošanas.

Gela uzklāšana

Ameluz uzklāj plānā slānī uz visiem bojājumiem vai reģioniem un aptuveni 5 mm uz apkārt esošās ādas, ar lāpstiņu vai pirkstu galiem, uzvelkot cimdu. Jāsaglabā vismaz 1 cm liels attālums līdz acīm un gļotādām. Ja šāda saskare notikusi, noskalojiet gelu ar ūdeni.

Inkubācija un apgaismošana ar mākslīgās dienas gaismas spuldzi

Pēc uzklāšanas kopējam ārstēšanas laikam (kas ietver inkubāciju un apgaismošanu) jābūt 2 stundām un tas nedrīkst pārsniegt 2,5 stundas. Tomēr apgaismošana jāuzsāk 0,5 līdz 1 stundas laikā pēc gela uzklāšanas. Inkubācijas laikā necaurļaidīgs pārsējs nav nepieciešams. Ja vēlas, to var izmantot, bet tas jānoņem vēlākais pirms apgaismošanas uzsākšanas. Gan pacientiem, gan veselības aprūpes speciālistiem jāievēro norādījumi par drošumu, kas pievienoti terapijas laikā izmantotajam gaismas avotam. Vesela neārstēta āda nav jāaizsargā. Gela pārpalikumi jānoņem pēc gaismas terapijas beigām.

Ārstēšanas seansu skaits

- Starojuma keratozes bojājumus un reģionus ārstē vienā seansā.
- Bazālo šūnu karcinomu ārstē divos seansos, un starp seansiem ir aptuveni vienu nedēļu ilgs pārtraukums.

Ārstētie bojājumi jānovērtē 3 mēnešus pēc ārstēšanas. Ārsts novērtēs, cik labi katrs ādas bojājums ir reaģējis uz ārstēšanu, un šajā laikā ārstēšanu var atkārtot.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, *šīs zāles* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības uzklāšanas vietā rodas aptuveni 9 no 10 zāļu lietotājiem un liecina, ka skartās šūnas reaģē uz ārstēšanu.

Kopumā blakusparādības ir vieglas vai vidēji smagas un parasti rodas apgaismošanas laikā vai pēc vienas līdz četrām dienām. Tomēr dažos gadījumos tās var saglabāties no vienas līdz divām nedēļām vai pat ilgāk. Retos gadījumos blakusparādību, piemēram, sāpju, dēļ apgaismošana var būt jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā. Pēc ilgāka laika perioda, *Ameluz* terapijas rezultātā bieži ir ilgstoša ādas kvalitātes parametru uzlabošanās.

Turpmāk uzskaitītās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot *Ameluz* kopā ar sarkanās gaismas spuldzi. *Ameluz* pētījumā, kurā izmantoja dabisko vai mākslīgo dienas gaismu, ziņots par līdzīgām, bet mazāk izteiktām blakusparādībām, it īpaši attiecībā uz sāpēm. Dažas reakcijas lietošanas vietā novērotas pirms gaismas izmantošanas.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- reakcijas lietošanas vietā:
 - ādas apsārtums;
 - sāpes (tostarp dedzinošas sāpes);

- kairinājums;
- nieze;
- audu tūska, ko izraisa pārāk liels šķidrums daudzums;
- kreveles;
- ādas lobīšanās;
- sacietējums;
- patoloģiska sajūta, piemēram, durstīšana, tirpšana vai nejutīgums.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- reakcijas lietošanas vietā:
 - vezīkulas;
 - izdalījumi;
 - noberzums;
 - cita reakcija;
 - nepatīkama sajūta;
 - pastiprināts jutīgums pret sāpēm;
 - asiņošana;
 - siltuma sajūta;
- galvassāpes.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- reakcijas lietošanas vietā:
 - krāsas pārmaiņas;
 - pustulas;
 - čūla;
 - tūska;
 - iekaisums;
 - ekzēma ar pustulām;
 - alerģiska reakcija¹;
- pūšļi;
- sausa āda;
- plakstiņu tūska, ko izraisa pārāk liels šķidrums daudzums, neskaidra redze vai redzes traucējumi;
- nepatīkama, patoloģiska sajūta pieskaroties;
- drebuļi;
- karstuma sajūta, drudzis, karstuma viļņi;
- pārejošs atmiņas zudums¹;
- sāpes;
- nervozitāte;
- izdalījumi no brūces;
- nogurums;
- izsitumi, sarkani vai purpurkrāsas plankumi uz ķermeņa;
- čūla;
- tūska;
- savilkta āda.

¹ Pēcreģistrācijas perioda dati

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ameluz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tūbas un kastītes pēc „EXP” vai „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pēc pirmās atvēršanas uzglabāt cieši noslēgtā tūbā. Iznīciniet atvērtās tūbas 4 mēneši pēc atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Ameluz* satur

- Aktīvā viela ir 5-aminolevulīnskābe.
1 g *Ameluz* satur 78 mg 5-aminolevulīnskābes (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, izopropilspirts, polisorbāts 80, attīrīts ūdens, nātrijs benzoāts (E211), nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, sojas pupiņu fosfatidilholīns, vidējas virknes triglicerīdi, ksantāna sveķi. Skatīt 2. punktu.

Ameluz ārējais izskats un iepakojums

Ameluz ir balts līdz iedzeltens gels.

Katra kastīte satur vienu alumīnija tūbu ar 2 g gela un tā ir noslēgta ar skrūvējamu polietilēna vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

България

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>