

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ameluz 78 mg/g гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам (g) гел съдържа 78 mg 5-аминолевулинова киселина (5-aminolaevulinic acid) (под формата на хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Един грам гел съдържа 2,4 mg натриев бензоат (E211), 3 mg соев фосфатидилхолин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел

Бял до жълтеникав гел

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на актинична кератоза с лека до умерена тежест (степен по Olsen 1 до 2; вж. точка 5.1) и полева канцеризация при възрастни.

Лечение на повърхностен и/или нодуларен базалноклетъчен карцином, неподходящ за хирургично лечение поради възможно развитие на заболяване, свързано с лечението, и/или лош козметичен резултат при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни

За лечение на актинична кератоза (АК) на лицето и скалпа трябва да се приложи един курс на фотодинамична терапия (с естествена дневна светлина или лампа с червена или изкуствена дневна светлина) при единични или множествени лезии, или цели полета с канцеризация (кожени участъци, където множествени лезии от АК са заобиколени от област с актинично или индуцирано от слънцето увреждане в рамките на ограничено поле).

За лечение на актинична кератоза (АК) в областта на торса, шията или крайниците трябва да се приложи един курс на фотодинамична терапия (ФДТ) с червена светлина с тесен спектър. Лезиите или полетата от актиничната кератоза трябва да бъдат оценени три месеца след лечението. Третираните лезии или полета, които не са изчезнали напълно след 3 месеца, трябва да бъдат третирани отново.

За лечение на базалноклетъчен карцином (БКК) трябва да се приложат два курса на фотодинамична терапия с лампа с червена светлина при единични или множествени лезии с интервал от около една седмица между курсовете. Лезиите от базалноклетъчен карцином трябва да бъдат оценени три месеца след лечението. Третираните лезии, които не са изчезнали напълно след 3 месеца, трябва да бъдат третирани отново.

Педиатрична популация

Ameluz не се прилага в педиатричната популация. Липсват данни.

Начин на приложение

Ameluz е за прилагане върху кожата.

Ameluz трябва да се прилага под ръководството на лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист с опит в прилагането на фотодинамична терапия. Когато се налага употреба на лампа с червена или изкуствена дневна светлина, лечението трябва да се проведе от медицински специалист.

Лечение на АК, полева канцеризация и БКК с използване на лампа с червена светлина:

- a) *Подготовка на лезиите:* Преди прилагането на Ameluz, всички лезии трябва да се почистят внимателно с памучен тампон, напоен с етанол или изопропанол, за да се гарантира обезмасляване на кожата. Люспите и коричките трябва да се премахнат старателно и повърхностите на всички лезии внимателно да се загрубят. Трябва да се внимава да не се допусне кървене. Често лезиите от нодуларен БКК са покрити с интактен епидермален кератинов слой, който трябва да бъде отстранен. Непокритата туморна маса трябва да бъде отстранена внимателно, без да се прави опит за изрязване извън границите на тумора.
- b) *Приложение на гела:* Ameluz трябва да се приложи върху областта на лезията или целите полета с канцеризация и около 5 mm от заобикалящата област във филм с дебелина около 1 mm (площ около 20 cm² на туба). Гелът трябва да се приложи с върховете на пръстите, защитени с ръкавица, или с шпатула и трябва да се остави да изсъхне за около 10 минути, преди да се постави светлонепроницаема превръзка върху обработваната зона. След 3 часа инкубация превръзката трябва да се свали и останалият гел да се избърше. Гелът може да бъде приложен върху здравата кожа около лезиите. Прекият контакт на Ameluz с очите или лигавиците трябва да се избягва (спазвайте разстояние 1 cm). При случаен контакт се препоръчва изплакване с вода.
- в) *Облъчване:* След почистването на лезиите, цялата терапевтична зона ще се облъчи от източник на червена светлина или с тесен спектър около 630 nm и светлинна доза приблизително 37 J/cm² или с по-широк и непрекъснат спектър в диапазона между 570 и 670 nm със светлинна доза между 75 и 200 J/cm². Важно е да се гарантира, че се прилага точната светлинна доза. Общата светлинна доза се определя от фактори като излъчването (или еквивалент), големината на облъчваното поле, разстоянието между лампата и кожната повърхност и времето за облъчване. Тези фактори зависят от вида на лампата. Прилаганата светлинна доза трябва да се следи, при наличие на подходящ детектор. По време на облъчването лампата трябва да бъде фиксирана на разстояние от кожната повърхност, посочено в ръководството за потребителя. Вижте също точка 6.6. За постигане на по-висока честота на изчистване се препоръчва лампа с тесен спектър. Може да се обсъди симптоматично лечение на преходните нежелани кожни реакции. Ако източниците на светлина с тесен спектър не се понасят добре, може да бъде използван широк и непрекъснат спектър (вж. точка 4.8 и 5.1).

Забележка: Ефикасността на Ameluz при лечението на АК в областта на торса, шията и крайниците е доказана само в обхвата на ФДТ с тесен спектър. Няма данни за тези части на тялото при ФТД с лампи с широк спектър и ФДТ с естествена или изкуствена дневна светлина.

Лезиите трябва да бъдат преоценени след три месеца, когато могат да бъдат третираны повторно евентуални остатъчни лезии или полета. Препоръчва се повлияването на лезиите от БКК да може да бъде потвърдено чрез хистологично изследване на биопсичен материал, ако се

сметне за необходимо. След това се препоръчва стриктно продължително клинично проследяване на БКК, с хистология, ако е необходимо.

Лечение на АК и полева канцеризация на лицето и скална с естествена или изкуствена дневна светлина:

а) *Съображения преди лечението:*

ФДТ с естествена дневна светлина трябва да се използва само ако атмосферните условия са подходящи за приятен престой навън в продължение на два часа (при температури $>10^{\circ}\text{C}$). Ако вали или има вероятност да завали, не трябва да се използва лечение с естествена дневна светлина.

При ФДТ с естествена дневна светлина, трябва да се нанесе слънцезащитно средство 15 минути преди предварителното третиране на лезиите, за да се предпази изложената на слънце кожа. Трябва да се използва само слънцезащитно средство с химични филтри и слънцезащитен фактор (SPF) 30 или по-висок. Слънцезащитни средства с физични филтри като титанов диоксид, цинков оксид и т.н. не трябва да се използват, тъй като те инхибират абсорбцията на светлината и следователно може да окажат влияние върху ефикасността. *При ФДТ с изкуствена дневна светлина* няма нужда от слънцезащитно средство, тъй като пациентите не са изложени на ултравиолетова светлина по време на облъчването.

б) *Подготовка на лезиите:* Преди приложението на Ameluz, всички лезии трябва да се почистят внимателно с памучен тампон, напоен с етанол или изопропанол, за да се гарантира обезмасляване на кожата. Люспите и коричките трябва да се премахнат прецизно и повърхностите на всички лезии внимателно да се загрубят. Трябва да се внимава да не се допусне кръвене.

в) *Приложение на гела:* Трябва да се приложи тънък слой Ameluz върху областта на лезията или целите полета с канцеризация и около 5 mm от участъка около тях, като се използва върховете на пръстите, защитени с ръкавица, или с шпатула. Не е необходима оклузивна превръзка по време на инкубацията. Може да се използва по желание при ФДТ с изкуствена дневна светлина, но трябва да се сваля най-късно преди облъчването. Гелът може да бъде приложен върху здравата кожа около лезиите. Прекият контакт на Ameluz с очите или лигавиците трябва да се избягва (спазвайте разстояние 1 cm). При случаен контакт се препоръчва изплакване с вода. Докато се провежда ФДТ с дневна светлина, гелът не трябва да се избърсва.

г) *Инкубация и облъчване с използване на дневна светлина при лечение на АК:*

ФДТ с естествена дневна светлина:

Ако атмосферните условия са подходящи (вж. точка а. *Съображения преди лечението*), пациентите трябва да излязат навън в рамките на 30 минути след прилагането на гела и да останат на пълна дневна светлина в продължение на 2 часа. Допустимо е подслоняване на сянка в горещо време. Прекъсването на престоя навън трябва да бъде компенсирано с по-дълго време на облъчване. Останалият гел трябва да се отстрани след приключване на излагането на светлина.

ФДТ с изкуствена дневна светлина:

За да се осигури достатъчен синтез на протопорфирин IX (protoporphyrin IX, PpIX) общото време на лечението (включващо инкубацията и облъчването) трябва да е 2 часа и не трябва да надвишава 2,5 часа. Облъчването обаче трябва да започне в рамките на 0,5 до 1 час след нанасянето на гела, за да се предотврати прекомерно натрупване на PpIX, което може да доведе до засилено усещане за болка. Времето на облъчване може да варира поради различните характеристики (напр. излъчването и светлинния спектър) на медицинските изделия с SE маркировка, предназначени за ФДТ с дневна светлина. Изделията трябва да са с непрекъснат или прекъснат спектър на излъчване, покриващ един или повече от пиковите/обхватите на абсорбция от PpIX в диапазона между 400 и 750 nm. Всички проучени изделия, излъчващи изкуствена дневна светлина, които са с доказано действие, активиращо PpIX, постигат най-малкото пика на абсорбция на червена светлина от PpIX при приблизително 631 nm. За да се гарантира, че е приложена правилната светлинна доза,

трябва да се имат предвид светлинната доза и условията на облъчване, препоръчани в наръчниците за потребителите на изделията, излъчващи изкуствена дневна светлина. Минималната доза, приложена върху повърхността на лезията, обаче не трябва да е по-малка от $\sim 14 \text{ J/cm}^2$. Пациентът и операторът трябва да се придържат към указанията за безопасност, предоставени със светлинния източник. Останалият гел трябва да се отстрани след приключване на излагането на светлина.

Лезиите трябва да бъдат преоценени след три месеца, когато могат да бъдат третирани евентуални остатъчни лезии или полета.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към порфирины, към соя или фъстъци, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Порфирия.
- Известни фотодерматози с разнообразна патология и честота, т.е. метаболитни нарушения, като аминокиселинурия, идиопатични или имунологични нарушения като полиморфна реакция на светлина, генетични увреждания като ксеродерма пигментозум и заболявания, отключващи се или влошаващи се от излагане на слънчева светлина, като лупус еритематозус или пемфигус еритематозус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от транзиторна глобална амнезия (ТГА)

В много редки случаи фотодинамичната терапия (ФДТ) може да бъде провокиращ фактор за транзиторна глобална амнезия. Въпреки че точният механизъм не е известен, стресът и болката, свързани с ФДТ, могат да увеличат риска от развитие на транзиторна амнезия. Ако се наблюдава амнезия, ФДТ трябва веднага да бъде прекратена (вж. точка 4.8).

Употреба на имunosупресори

Тъй като възпалителният отговор е важен за ефекта от ФДТ, изпитванията, изследващи ефикасността и безопасността на Ameluz, изключват пациенти, които са подложени на лечение с имunosупресивна терапия. Няма опит от употребата на Ameluz при пациенти, приемащи имunosупресори. Следователно, употребата на имunosупресори по време на лечението с Ameluz не се препоръчва.

Ameluz не трябва да бъде прилаган върху кървящи лезии

Всяко кървене трябва да се спре преди приложение на гела. Няма опит от употребата на Ameluz при пациенти с наследствени или придобити нарушения на кръвосъсирването. Трябва да се обърне специално внимание, за да се избегне кървене по време на подготовката на лезията при такива пациенти (вж. точка 4.2).

Риск от дразнене на лигавицата и окото

Ameluz може да причини дразнене на лигавицата или окото. Помощното вещество натриев бензоат може да предизвика слабо дразнене на кожата, очите и лигавиците.

Трябва да се обърне специално внимание, за да се избегне приложение на Ameluz в очите или по лигавиците. При случаен контакт мястото трябва да се изплакне с вода.

Ameluz не трябва да се прилага върху области от кожата, засегнати от други заболявания или с татуировки.

Успехът и оценяването на лечението могат да бъдат нарушени, ако третираната област е засегната от наличието на кожно заболяване (напр. кожно възпаление, локална инфекция, псориазис, екзема, или доброкачествени или злокачествени кожни тумори, различни от показаните), както и татуировки. Няма опит при такива ситуации.

Интензивната подготовка на лезиите може да доведе до по-силна болка

Някои протоколи с интензивна подготовка на лезиите (напр. химичен пилинг, последван от аблативен лазер) може да увеличат честотата и да засилят интензитета на усещането за болка по време на ФДТ. Това се наблюдава във връзка с ФДТ с изкуствена светлина, но трябва да се има предвид също и при ФДТ с червена светлина и ФДТ с естествена дневна светлина.

Ameluz временно повишава фототоксичността

Преди лечението трябва да се прекрати всякаква UV-терапия. Като обща предпазна мярка трябва да се избягва излагането на слънце на третираните участъци – лезиите и заобикалящата ги кожа, за около 48 часа след лечението. Съвместната употреба на лекарствени продукти с известен фототоксичен или фотоалергичен потенциал като жълт кантарион, гризеофулвин, тиазидни диуретици, сулфанилурейни производни, фенотиазини, сулфонамиди, хинолони и тетрациклини може да засили фототоксичната реакция към фотодинамичната терапия. Трябва да се избягва съвместната употреба с други лекарствени продукти за локално приложение.

Риск от алергична реакция

Ameluz съдържа соев фосфатидилхолин и не трябва да се прилага при пациенти, за които се знае, че са алергични към фъстъци или към соя (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ameluz не увеличава значимо естествените плазмени нива на 5-аминолевулинова киселина или на протопорфирин IX след локално приложение (вж. точка 5.2).

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на 5-аминолевулинова киселина при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Ameluz по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали 5-аминолевулиновата киселина/метабитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови за 12 часа след лечение с Ameluz.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на 5-аминолевулиновата киселина върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ameluz не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клиничните проучвания с Ameluz се наблюдават локални кожни реакции на мястото на приложение при повечето пациенти, лекувани за актинична кератоза и базалноклетъчен карцином. Това може да се очаква, тъй като принципът на фотодинамичната терапия се основава на фототоксичните ефекти на протопорфирин IX, който се синтезира от активното вещество 5-аминолевулинова киселина.

Най-честите признаци и симптоми са дразнене на мястото на приложение, еритем, болка и оток. Интензитетът на тези ефекти зависи от типа облъчване, използвано за фотодинамична терапия. Увеличението на ефектите корелира с по-високата честота на изчистване при лампите с червена светлина с тесен спектър (вж. точка 5.1). В редки случаи нежеланите реакции, напр. болка, налагат временно или трайно прекъсване на облъчването.

Проучването на Ameluz с използване на естествена и изкуствена дневна светлина показва подобен тип нежелани реакции. Обаче интензитетът на някои нежеланите реакции, особено на болката, е по-нисък, когато Ameluz се прилага в комбинация с ФДТ с дневна светлина.

Повечето нежелани реакции се проявяват по време на облъчването или скоро след това.

Симптомите обикновено са с лек или умерен интензитет (преценка на изследователя по четиристепенна скала) и в повечето случаи продължават 1 до 4 дни; при някои случаи обаче може да продължат 1 до 2 седмици или дори по-дълго.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции при 624 участници, подложени на фотодинамична терапия с Ameluz в основни клинични изпитвания, е показана по-долу. Всички тези нежелани реакции не са сериозни. В таблицата допълнително са включени сериозни нежелани реакции, съобщени в постмаркетинговия период. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Обобщение на свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (НЛР), за които се съобщава при пациенти, лекувани с фотодинамична терапия с 5-аминолевулинова киселина

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	На мястото на приложение: Пустули
		Не на мястото на приложение: Пустулозен обрив
Психични нарушения	Нечести	Нервност
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Транзиторна глобална амнезия (вкл. обърканост и дезориентация)*, дизестезия
Нарушения на очите	Нечести	Оток на клепачите, замъглено зрение, нарушено зрение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Поява на мехури, суха кожа, петехии, опънатост на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	На мястото на приложение: Еритем, болка (вкл. пареща болка), дразнене, сърбеж, оток, образуване на корички, лющене на кожата, уплътняване, парестезия
	Чести	На мястото на приложение: Везикули, секреция, ерозия, реакция, дискомфорт, хипералгезия, кръвоизлив, затопляне
	Нечести	На мястото на приложение: Промяна в цвета, язва, подуване, възпаление, инфектирана екзема, свръхчувствителност* ¹
		Не на мястото на приложение: втрисане, усещане за топлина, пирексия, болка, умора, язва, подуване

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Секреция от раната
Съдови нарушения	Нечести	Топли вълни

* Данни от постмаркетинговия период.

¹ Тази реакция възниква също и преди облъчване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Предозирането след локално приложение е малко вероятно и няма такива съобщения в клиничните проучвания. Ако Ameluz случайно бъде погълнат, системна токсичност е малко вероятна. Въпреки това се препоръчва защита от излагане на слънчева светлина за 48 часа и наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, сенсibiliзиращи вещества, използвани за фотодинамична/лъчева терапия, АТС код: L01XD04.

Механизъм на действие

След локално приложение на 5-аминолевулинова киселина (ALA), веществото се метаболизира до протопорфирин IX (PpIX), фотоактивно съединение, което се натрупва вътреклетъчно в третираните лезии. PpIX се активира от облъчване със светлина с подходяща дължина на вълната и енергия. В присъствието на кислород се образуват реактивни кислородни радикали. Последните причиняват увреждане на клетъчните компоненти и в крайна сметка разрушават таргетните клетки.

Когато Ameluz се прилага по протокола с ФДТ с червена светлина, PpIX се натрупва вътреклетъчно в таргетните клетки по време на инкубацията под светлонепроницаема превръзка. Последващото облъчване активира натрупаните порфирины и така води до фототоксичност за изложените на светлина таргетни клетки.

Когато Ameluz се прилага по протоколи с ФДТ с естествена или изкуствена дневна светлина, PpIX непрекъснато се произвежда и активира в таргетните клетки при излагане на светлина, което води до постоянен микрофототоксичен ефект. Не е необходима оклузивна превръзка, но може да се използва по желание по време на инкубацията при ФДТ с изкуствена дневна светлина.

Изделията за ФДТ с изкуствена дневна светлина показват сходни резултати с ФДТ с естествена дневна светлина. Изделията за ФДТ с изкуствена дневна светлина може да варират по отношение на специфичния светлинен спектър, излъчването и времето на облъчване. Анализът на образци на изделия, излъчващи изкуствена дневна светлина (напр. MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 и indoorLux[®]) показват достатъчно активиране на PpIX от всички тествани изделия.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на актинична кератоза (АК) и полева канцеризация:

Ефикасността и безопасността на Ameluz за лечението на актинична кератоза (АК) са оценени при 746 пациенти, включени в клинични изпитвания. В клиничните изпитвания фаза III, общо 486 пациенти са лекувани с Ameluz. Всички пациенти са имали най-малко 4 леки до умерени лезии от актинична кератоза. Подготовката на мястото на приложение и продължителността на инкубацията са направени според описанието в точка 4.2. Ако не са напълно изчистени 12 седмици след първоначалното лечение, лезиите или полетата с канцеризация са лекувани втори път по същата схема.

А) Фотодинамична терапия с червена светлина при АК на лицето и скалпа

В проучване ALA-AK-CT002, едно рандомизирано, заслепено за наблюдателя, клинично проучване с 571 пациенти с АК и с продължителност на проследяването от 6 и 12 месеца, фотодинамичната терапия с Ameluz е изследвана за не по-малка ефективност спрямо разрешен за употреба крем, съдържащ 16% метил-аминолевулинат (MAL, метил-[5-амино-4-оксопентаноат]), и за превъзходство спрямо плацебо. Източникът на червена светлина е или лампа с тесен спектър (Aktilite CL 128 или Omnilux PDT), или лампа с широк и непрекъснат светлинен спектър (Waldmann PDT 1200 L или Hydrosun Photodyn 505, или 750). Първичната крайна точка е пълно изчистване на пациента 12 седмици след последната фотодинамична терапия. Ameluz (78,2%) е значително по-ефективен от MAL (64,2%, [97,5%-доверителен интервал: 5,9; ∞]) и плацебо (17,1%, [95%-доверителен интервал: 51,2; 71,0]). Общата честота на изчистени лезии е по-висока за Ameluz (90,4%) в сравнение с MAL (83,2%) и плацебо (37,1%). Честотата на изчистване и поносимостта зависят от източника на облъчване.

Таблицата по-долу представя ефикасността и нежеланите реакции – преходна болка и еритем, наблюдавани на мястото на приложение, при фотодинамична терапия с различни източници на светлина:

Таблица 2а: Ефикасност и нежелани реакции (преходна болка и еритем), наблюдавани на мястото на приложение, при фотодинамична терапия с различни източници на светлина за лечението на АК в клинично изпитване ALA-AK-CT002

Източник на светлина	Лекарствен продукт	Общо изчистване на пациента (%)	Еритем на мястото на приложение (%)			Болка на мястото на приложение (%)		
			лек	умерен	тежък	лека	умерена	тежка
Тесен спектър	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Широк спектър	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Клиничната ефикасност е преоценена при проследяващи прегледи на 6-ия и 12-ия месец след последната фотодинамична терапия. Честотата на рецидив след 12 месеца е малко по-добра при Ameluz (41,6%, [95%-доверителен интервал 34,4; 49,1]) в сравнение с MAL (44,8%, [95%-доверителен интервал 36,8; 53,0]) и зависи от светлинния спектър, използван за облъчване, в полза на лампите с тесен спектър. Преди вземане на решение за провеждане на фотодинамична терапия трябва да се има предвид, че вероятността за пълно изчистване на пациента 12 месеца след последното лечение е 53,1% или 47,2% при лечение с Ameluz и 40,8%, или 36,3% при лечение с MAL, съответно с тесносpekтърни лампи, или с лампи от всякакъв тип. Вероятността пациентите в групата на Ameluz да имат нужда само от еднократно лечение и да останат напълно изчистени 12 месеца след фотодинамичната терапия е 32,3%, а това при пациентите в групата на MAL 22,4%, средно с всички лампи.

Козметичният резултат, оценен 12 седмици след последната фотодинамична терапия (с изключени изходни скорове 0), е преценен като: много добър или добър при 43,1% от пациентите в групата на Ameluz, 45,2% в групата на MAL и 36,4% в групата на плацебо, и незадоволителен или увреден съответно при 7,9%, 8,1% и 18,2% от пациентите.

В проучване ALA-AK-CT003, Ameluz е сравнен също с плацебо-лечение в рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване, включващо 122 пациенти с АК. Източникът на червена светлина осигурява или тесен спектър около 630 nm при светлинна доза 37 J/cm² (Aktilite CL 128), или по-широк и непрекъснат спектър в обхвата между 570 и 670 nm при светлинна доза 170 J/cm² (Photodyn 750). Първичната крайна точка е пълно изчистване на пациента 12 седмици след последната фотодинамична терапия. Фотодинамичната терапия с Ameluz (66,3%) е значително по-ефективна от тази с плацебо (12,5%, p<0.0001). Общото изчистване на лезиите е по-високо при Ameluz (81,1%) в сравнение с плацебо (20,9%). Честотата на изчистване и поносимостта зависят от източника на облъчване в полза на тесноспектърния светлинен източник. Клиничната ефикасност се запазва през периодите на проследяване на 6-ия и 12-ия месец след последната фотодинамична терапия. Преди вземане на решение за провеждане на фотодинамична терапия трябва да се има предвид, че вероятността за пълно изчистване на пациента 12 месеца след последното лечение е съответно 67,5% или 46,8% при лечение с Ameluz с тесноспектърни лампи или с лампи от всякакъв тип. Вероятността да е необходимо само от еднократно лечение с Ameluz и пълното изчистване да се запази 12 месеца по-късно е средно 34,5% за всички лампи.

Таблица 26: Ефикасност и нежелани реакции (преходна болка и еритем), наблюдавани на мястото на приложение, при фотодинамична терапия с различни източници на светлина за лечението на АК в клинично изпитване ALA-AK-CT003

Източник на светлина	Лекарствен продукт	Общо изчистване на пациента (%)	Еритем на мястото на приложение (%)			Болка на мястото на приложение (%)		
			лек	умерен	тежък	лека	умерена	тежка
Тесен спектър	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Широк спектър	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

И в двете изпитвания, ALA-AK-CT002 и -CT003, при АК честотата на изчистване е по-висока след облъчване с устройства с тесен светлинен спектър, но честотата и интензитета на нарушенията на мястото на приложение (т.е. переходна болка, еритем) се увеличава при пациентите, облъчени с тези устройства (вж. таблиците по-горе и точка 4.8).

Козметичният резултат е оценен като много добър или добър при 47,6% от пациентите в групата на Ameluz в сравнение с 25,0 % от пациентите в групата на плацебо. Козметичният резултат е оценен като незадоволителен или нарушен при 3,8 % от пациентите в групата на Ameluz и при 22,5 % от пациентите в групата на плацебо.

Полевата канцеризация се характеризира с кожен участък с множествени лезии от АК и вероятност за подлежащо актинично увреждане или заобикаляща област с актинично увреждане (понятие, известно като полева канцеризация или полево изменение); възможно е обхватът на тази област да не може да се определи визуално или с физикален преглед. В трето рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване, ALA-AK-CT007, включващо 87 пациенти, Ameluz и плацебо са сравнени за цели третирани полета (полева канцеризация), съдържащи 4 до 8 лезии от актинична кератоза (АК) в полева област максимум 20 cm². Източникът на червена светлина осигурява тесен спектър, около 635 nm, при светлинна доза 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz превъзхожда плацебо по отношение на честотата на пациентите с пълно изчистване (90,9% спрямо 21,9%, съответно за Ameluz и плацебо; p < 0,0001) и честотата на напълно изчистени лезии (съответно 94,3% спрямо 32,9%; p < 0,0001), както се установява при контролния преглед 12 седмици след последната фотодинамична терапия. При 96,9% от пациентите с АК на лицето или челото всички лезии са изчистени, 81,8% от пациентите с АК на скалпа са напълно излекувани. Изчистени са 99,1% спрямо 49,2% от лезиите с малка тежест и 91,7% спрямо 24,1% от лезиите с умерена тежест, съответно за лечението с Ameluz и плацебо. Само след 1 фотодинамична терапия, пълно изчистване има при 61,8% спрямо 9,4%, а пълно изчистване на лезиите при 84,2% спрямо 22,0% от пациентите, съответно за лечението с Ameluz и плацебо.

Клиничната ефикасност е запазена по време на 6 и 12-месечния период на проследяване след последната фотодинамична терапия. След лечението с Ameluz съответно 6,2% от лезиите се появяват отново след 6 месеца и още 2,9% - след 12 месеца (плацебо: съответно 1,9% след 6 месеца и още 0% след 12 месеца). Честотата на рецидив е 24,5% и 14,3% след 6 месеца и още 12,2% и 0% след 12 месеца, съответно за Ameluz и плацебо.

Приложеното лечение на полетата при това проучване дава възможност да бъде направена оценка на качествените изменения на кожата на изходно ниво и 6 и 12 месеца след последната фотодинамична терапия според тежестта. Процентът на пациентите с увреждане на кожата преди фотодинамичната терапия и 12 месеца след фотодинамичната терапия е описан в таблицата по-долу. Всички показатели за качеството на кожата в третираната зона постоянно се подобряват до времевата точка на 12-ия месец от проследяването.

Таблица 3а: Показатели за качеството на кожата в третираната зона по време на 12-месечното проследяване (ALA-AK-CT007)

Вид увреждане на кожата	Тежест	AMELUZ		Плацебо	
		Преди фотодинамичната терапия (%)	12 месеца след фотодинамичната терапия (%)	Преди фотодинамичната терапия (%)	12 месеца след фотодинамичната терапия (%)
Грапавост/сухота/лющене	Няма	15	72	11	58
	Лека	50	26	56	35
	Умерена/ тежка	35	2	33	8
Хиперпигментация	Няма	41	76	30	62
	Лека	52	24	59	35
	Умерена/ тежка	7	0	11	4
Хипопигментация	Няма	54	89	52	69
	Лека	43	11	44	27
	Умерена/ тежка	4	0	4	4
Петниста или неравномерна пигментация	Няма	52	82	48	73
	Лека	44	17	41	15
	Умерена/ тежка	4	2	11	12
Образуване на белези	Няма	74	93	74	89
	Лека	22	7	22	12
	Умерена/ тежка	4	0	4	0
Атрофия	Няма	69	96	70	92
	Лека	30	4	30	8
	Умерена/ тежка	2	0	0	0

Б) Фотодинамична терапия с червена светлина при АК в областта на торса, шията и крайниците

В клинично проучване ALA-AK-CT010, ефикасността на Ameluz при лечението на АК на други части на тялото (крайници, торс и шия) е сравнена с лечение с плацебо в едно рандомизирано, двойнослепо, интра-индивидуално клинично изпитване фаза III, сравняващо 50 пациенти с 4-10 лезии на АК на срещуположни места на крайниците и/или торса/шията. Източникът на червена светлина осигурява тесен спектър, около 635 nm, при светлинна доза 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Първичната крайна точка е общото изчистване на лезиите 12 седмици след последната фотодинамична терапия. Ameluz превъзхожда плацебо по отношение на средната честота на напълно изчистени лезии (съответно 86,0% спрямо 32,9%) и честота на пациентите с пълно изчистване (67,3% спрямо 12,2% съответно за Ameluz и плацебо), както е установено при контролния преглед 12 седмици след последната ФДТ, докато честотата на лезиите, оценени

като напълно изчистени от изследвателя и като спонтанно изчистени според хистопатологията на биопсия, е по-ниска и в двете групи: 70,2% в групата на Ameluz и 19,1% в групата на плацебо.

В) Фотодинамична терапия с естествена дневна светлина при АК на лицето и скалпа

Ефикасността на Ameluz в комбинация с ФДТ с естествена дневна светлина е изследвана в едно рандомизирано, заслепено за наблюдателя, интра-индивидуално клинично изпитване фаза III (ALA-AK-CT009), включващо 52 пациенти с 3-9 АК на всяка страна на лицето и/или скалпа. Ameluz е изследван за не по-малка ефикасност спрямо крем, съдържащ 16% метиламинолевулинат (MAL, метил-[5-амино-4-оксопентаноат]), разрешен за употреба за ФДТ с естествена дневна светлина. Всяка страна на лицето/скалпа е третирана с един от двата продукта. ФДТ с естествена дневна светлина е проведена при престой навън в продължение на 2 часа на пълна дневна светлина. В слънчеви дни е можело да се използва подслон на сянка, ако пациентът се е чувствал некомфортно на пряка слънчева светлина. Дъждовните периоди или времето, когато се е налагало да се стои на закрито, са удължавали съответно експозицията навън. Естествената дневна светлина може да не е достатъчна за лечението с Ameluz с дневна светлина през зимните месеци в някои части на Европа. Фотодинамичната терапия с Ameluz с естествена дневна светлина е приложима през цялата година в южна Европа, от февруари до октомври в централна Европа и от март до октомври в северна Европа.

Честотата на напълно изчистени лезии за Ameluz в комбинация с единична ФДТ с естествена дневна светлина е 79,8%, в сравнение със 76,5% за компаратора MAL. Проучването показва, че Ameluz е не по-малко ефикасен в сравнение с MAL крем [по-ниска граница на 97,5% - доверителен интервал 0,0]. Нежеланите събития и поносимостта са сравними при двете лечения. Клиничната ефикасност е оценена повторно при визитите за проследяване 6 и 12 месеца след последната ФДТ с естествена дневна светлина. Средната честота на рецидив на лезиите след 12 месеца е числено по-ниска при Ameluz (19,5%) в сравнение с MAL (31,2%).

Таблица 36: Общо изчистване на лезиите (Процент на напълно изчистени индивидуални лезии) в клинично изпитване ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Средна стойност ± SD (%)	N	MAL Средна стойност ± SD (%)	Долна граница 97,5% Доверителен интервал	P- стойност
PPS – не по-малка ефикасност	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – превъзходство	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Лечение на базалноклетъчен карцином (БКК):

Ефикасността и безопасността на Ameluz за лечението на базалноклетъчен карцином (БКК) с дебелина <2 mm са оценени при 281 пациенти, включени в едно клинично изпитване фаза III (ALA-BCC-CT008). В това проучване общо 138 пациенти са лекувани с Ameluz. Всички пациенти са имали 1 до 3 лезии от БКК по лицето/челото, плешив участък от скалпа, крайниците и/или врата/тялото. В това проучване фотодинамичната терапия с Ameluz е изследвана за не по-малка ефикасност спрямо крем, съдържащ 16% метил-аминолевулинат (MAL, метил-[5-амино-4-оксопентаноат]). Източникът на червена светлина осигурява тесен спектър, около 635 nm, при светлинна доза 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Първичната крайна точка е пълно изчистване на пациента 12 седмици след последната фотодинамична терапия. Честотата на пациентите с пълно изчистване за Ameluz е 93,4%, в сравнение с 91,8% за компаратора MA. Проучването показва, че Ameluz е не по-малко ефикасен в сравнение с MAL крем [97,5% - доверителен интервал - 6,5]. От лезиите от БКК, 94,6% са изчистени с Ameluz, 92,9% с MAL. За нодуларен БКК, 89,3% от лезиите са изчистени с Ameluz, 78,6% с MAL. Нежеланите събития и поносимостта са сравними при двете лечения.

Клиничната ефикасност е преценена на визитите за проследяване на 6-ия и 12-ия месец след последната фотодинамична терапия. Честотата на рецидив на лезиите след 6 и 12 месеца е съответно 2,9% и 6,7% за Ameluz и 4,3% и 8,2% за МА.

Таблица 4: Ефикасност на ФДТ за лечението на БКК за всички пациенти и избрани подгрупи в клинично изпитване ALA-BCC-CT008

	Ameluz Брой пациенти n (%)	Ameluz Пълно изчистване на пациента n (%)	Ameluz Пълно изчистване на лезиите n (%)	MAL Брой пациенти n (%)	MAL Пълно изчистване на пациента n (%)	MAL Пълно изчистване на лезиите n (%)
Общо	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Подгрупи:						
Пациенти с повече от 1 БКК	23 (19,0)	23/23 (100,0)	Няма данни	16 (14,5)	14/16 (87,5)	Няма данни
Повърхностен (само)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Нодуларен (само)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Други (включ. смесен п/н БКК)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Дебелина >1 mm	Няма данни	Няма данни	8/11 (72,7)	Няма данни	Няма данни	8/12 (66,7)
БКК по главата (само)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
БКК по тялото (само)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Разпределението на пациентите в подгрупите е сходно и за двата продукта и съответства на разпределението в общата популация, където повече от 70% от БККи са локализирани в областта на главата/торса. БККи, локализирани в тази област, принадлежат главно към повърхностния подтип. В заключение, въпреки че големините на подгрупите са твърде малки, за да бъдат направени съществени заключения за отделните групи, разпределението на двата продукта към съответните подгрупи е много сходно. По тази причина, не изглежда правдоподобно това да има негативно влияние върху твърдението за не по-малка ефикасност на първичната крайна точка на проучването или общите тенденции, наблюдавани сред всички подгрупи.

При едно клинично проучване с дизайн за изследване на потенциала за сенсibiliзация на ALA с участието на 216 здрави участници, 13 участници (6%) са развили алергичен контактен дерматит след продължителна експозиция за 21 дни при дози ALA, които са по-високи от обикновено използваните дози при лечението на АК. При нормални условия на лечение не се наблюдава алергичен контактен дерматит.

Тежестта на лезиите от актиничната кератоза се оценява според скалата, описана от Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Степен	Клинично описание на степента на тежест
0	няма
1	няма АК лезии, нито видими, нито палпиращи се
2	плоски, розови макули без признаци на хиперкератоза и еритем, слабо палпиращи се, като АК лезиите повече се напипват, отколкото се виждат
3	умерена
4	розови до червеникави папули и еритематозни плаки с хиперкератозна повърхност, умерено плътни АК лезии, които лесно се виждат и напипват
5	тежка
6	много плътни и/или явни АК лезии

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ameluz във всички подгрупи на педиатричната популация при актиничната кератоза. Съществува освобождаване за класа при базалноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кожната абсорбция в човешка кожа е проучена *in vitro*, като е използван Ameluz, съдържащ изотопно-маркирана 5-аминолевулинова киселина (ALA). След 24 часа средната кумулативна абсорбция (включително натрупването в дермата) през човешката кожа е 0,2% от приложената доза. Не са провеждани съответни проучвания върху човешка кожа с лезии от актинична кератоза и/или загрубяла кожна повърхност.

Разпределение

В клинично проучване фаза II серумните нива на протопорфирин IX и 5-аминолевулиновата киселина, и нивата в урината на ALA са измерени преди, на 3-ия и на 24-ия час след прилагане на Ameluz за фотодинамична терапия. Нито едно от нивата след прилагане на дозата не е повишено, в сравнение с нормалните нива преди прилагане на дозата, което показва липса на значима системна абсорбция след локално приложение.

Проведено е едно фармакокинетично проучване за максимална употреба при 12 пациенти с най-малко 10 леки до умерени АК на лицето или челото. Приложена е цяла туба плацебо и Ameluz, последвано от фотодинамична терапия при дизайн с фиксирана последователност, с период на очистване 7 дни, за оценка на изходните и Ameluz-зависимите плазмени концентрации на ALA и PpIX. През първите 3 часа след приложението на Ameluz при повечето пациенти е наблюдавано увеличение на плазмените концентрации на ALA до 2,5 пъти спрямо изходните, което все още е в рамките на нормалния диапазон на докладваните преди това и публикувани ендогенни концентрации на ALA. Плазмените концентрации на метаболита PpIX обикновено са били ниски при всички пациенти и при нито един от пациентите не е наблюдавано явно увеличение на плазмените концентрации на PpIX след приложение на Ameluz.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особен риск за хора на базата на проучвания за кожна токсичност или съобщени в литературата проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Не са провеждани изпитвания на канцерогенност с ALA.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ксантанова гума
Соев фосфатидилхолин
Полисорбат 80
Триглицериди със средна верига
Изопропилов алкохол
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Натриев бензоат (E211)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворена туба: 24 месеца

След първоначално отваряне: 4 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте тубата плътно затворена след първоначално отваряне.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една външна картонена опаковка, съдържаща една алуминиева туба с епоксифенолово вътрешно лаково покритие, запечатана с латекс, с капачка на винт от полиетилен с висока плътност. Всяка туба съдържа 2 g гел.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всяка лампа трябва да се използва според ръководството за употреба. Трябва да се използват само лампи с SE маркировка, снабдени с необходимите филтри и/или отразяващи огледала за свеждане до минимум на експозицията на топлина, синя светлина (само при ФДТ с червена светлина) и ултравиолетово (UV) лъчение. Трябва да се проверят техническите спецификации на устройството, преди да бъде използван определен източник на светлина, и трябва да се спазват изискванията за необходимия светлинен спектър. И пациентът, и медицинският персонал, провеждащ фотодинамичната терапия, трябва да се придържат към всички инструкции за безопасност, предоставени с използвания източник на светлина. По време на облъчването пациентът и медицинският персонал трябва да носят подходящи защитни очила при ФДТ с червена светлина и където е препоръчително при ФДТ с изкуствена дневна светлина. Не е необходимо да се предпазва здравата необработвана кожа, заобикаляща третираните лезии.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Германия
Тел.: +49-214-87632-66
факс: +49-214-87632-90
имейл: ameluz@biofrontera.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/740/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 декември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 21 ноември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата,
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ameluz 78 mg/g гел
5-аминолевулинова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един грам съдържа 78 mg 5-аминолевулинова киселина (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ксантанова гума, соев фосфатидилхолин, полисорбат 80, триглицериди със средна верига, изопропилов алкохол, динатриев фосфат дихидрат, натриев дихрогенфосфат дихидрат, натриев бензоат (E211), пречистена вода. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Прилагане върху кожата

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се изхвърли 4 месеца след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте тубата плътно затворена след първоначално отваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/740/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер} [код на продукта]

SN {номер} [сериен номер]

NN {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Туба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ameluz 78 mg/g гел
5-аминолевулинова киселина
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 g

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ameluz 78 mg/g гел

5-аминолевулинова киселина (5-aminolaevulinic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ameluz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ameluz
3. Как да използвате Ameluz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ameluz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ameluz и за какво се използва

Ameluz съдържа активното вещество 5-аминолевулинова киселина. То се използва за **лечение** на:

- леко напипващи се до умерено плътни **актинични кератози** или цели полета, засегнати от актинични кератози при възрастни. Актинични кератози са определени промени във външния слой на кожата, които могат да доведат до рак на кожата.
- повърхностен и/или нодуларен **базалноклетъчен карцином**, неподходящ за хирургично лечение поради възможно развитие на заболяване, свързано с лечението, и/или лош козметичен резултат при възрастни. Базалноклетъчният карцином е кожен рак, който може да причини червеникави, люспести плаки или няколко малки подутини, които лесно кървят и не зарастват.

След приложение активното вещество в Ameluz се превръща във фотоактивно вещество, което се натрупва в засегнатите клетки. Облъчването с подходяща светлина образува реактивни кислород-съдържащи молекули, които действат срещу прицелните клетки. Тази терапия е известна като фотодинамична терапия (ФДТ).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ameluz

Не използвайте Ameluz

- ако сте **алергични** към
 - 5-аминолевулинова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
 - фотоактивни вещества, познати като порфирины
 - соя или фъстъци
- ако имате нарушение на образуването на пигмента на червените кръвни клетки, наречено **порфирия**
- ако имате **други кожни нарушения, които се причиняват или влошават от излагане на светлина**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Ameluz.

- В много редки случаи фотодинамичната терапия може да увеличи риска от развитие на временна загуба на паметта.
- Употребата на Ameluz не се препоръчва, ако използвате имуносупресори.
- Избягвайте да прилагате Ameluz
 - върху кървящи лезии
 - в очите или върху лигавиците
 - върху кожни участъци, засегнати от други заболявания или татуировки, защото това може да попречи на успеха и оценката на лечението.
- Интензивната подготовка на лезиите (напр. химичен пилинг, последван от аблативен лазер) може да доведе до по-силна болка по време на ФДТ.
- Прекъснете всякаква UV-терапия преди лечението.
- Избягвайте излагане на слънце на третираните засегнати участъци и кожата около тях за приблизително 48 часа след лечението.

Деца и юноши

При деца и юноши не се наблюдават актинични кератози и базалноклетъчни карциноми, с изключение на извънредно редки случаи.

Други лекарства и Ameluz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Информирайте вашия лекар, ако вземате лекарства, които усилват алергичните или други вредни реакции след излагане на светлина, като

- **жълт кантарион** или препаратите от него – лекарства за лечение на депресия
- **гризеофулвин** – лекарство за лечение на гъбични инфекции
- **лекарства за увеличаване на отделянето на вода** чрез бъбреците Ви, с имена на активните вещества, чиито имена завършват предимно на „тиазид“ или „тизид“, като хидрохлоротиазид
- **определени лекарства за лечение на диабет**, като глибенкламид, глимепирид
- **лекарства за лечение на психични нарушения, гадене или повръщане** с имена на активните вещества, които завършват предимно на „азин“, като фенотиазин
- **лекарства за лечение на бактериални инфекции** с имена на активните вещества, които започват със „сулфа“ или завършват с „оксацин“ или „циклин“, като тетрациклин

Бременност и кърмене

Ameluz не се препоръчва по време на бременност, поради недостатъчна информация.

Кърменето трябва да се прекъсне за 12 часа след прилагането на Ameluz.

Шофиране и работа с машини

Ameluz не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Ameluz съдържа

- 2,4 mg натриев бензоат (E211) във всеки грам от гела. Натриев бензоат може да причини локално дразнене.
- соев фосфатидилхолин: не използвайте това лекарство, ако сте алергичен към фъстъци или соя.
- пропиленгликол: може да причини кожно дразнене.

3. Как да използвате Ameluz

Ameluz се прилага само върху кожата. Лечението се състои от нанасяне на Ameluz и излагане на светлина. Може да се прилага курс на лечение за единични или множествени лезии или цели третиранни полета. Източникът на облъчване при лечение на лезии или полета с актинични кератози може да бъде дневна светлина (естествена или изкуствена) или специална лампа с червена светлина. Вашият лекар ще реши кой вариант на лечение да използва в зависимост от Вашите лезии.

Източникът на облъчване при ФДТ трябва винаги да е лампа с червена светлина при лечението на актинични кератози в областта на торса, шията и крайниците и базалноклетъчен карцином.

Лечение на лезии или полета с актинична кератоза и базалноклетъчен карцином с използване на лампа с червена светлина

Употребата на Ameluz с лампа с червена светлина изисква специално оборудване и познания в областта на фотодинамичната терапия. По тази причина това лечение се провежда в кабинета на лекаря.

Подготовка на лезиите

Мястото на приложение се почиства с памучен тампон, напоен със спирт, за обезмасляване на кожата. Люспите и коричките внимателно се отстраняват и всички засегнати участъци внимателно се загряват. Трябва да се внимава да не се допусне кървене.

Приложение на гела

Ameluz се прилага така, че да образува покритие с дебелина около 1 mm върху целите засегнати участъци или полета и приблизително 5 mm от околната област с върховете на пръстите, защитени с ръкавица, или с шпатула. Трябва да се спазва разстояние поне 1 cm от очите и лигавиците. Измийте с вода, ако настъпи такъв контакт. Гелът трябва да се остави да изсъхне за около 10 минути, преди да се постави светлонепроницаема превръзка върху обработваната зона. Превръзката се маха след 3 часа. Остатъкният гел се избърсва.

Облъчване с използване на лампа с червена светлина

След почистването цялата обработвана зона се облъчва, като се използва източник на червена светлина. Ефикасността и страничните ефекти, като временна болка, зависят от използвания източник на светлина. И пациентите и медицинските специалисти трябва да се придържат към инструкциите за безопасност, предоставени с източника на светлина, използван по време на лечението. Всички трябва да носят подходящи защитни очила по време на облъчването. Няма нужда от защита на здравата, необработвана кожа.

Лечение на лезии и полета с актинична кератоза на лицето и скалпа с естествена дневна светлина

Съображения преди лечението

Използвайте лечение с естествена дневна светлина само ако атмосферните условия са подходящи за приятен престой навън в продължение на два часа (при температури > 10 °C). Ако вали или има вероятност да завали, не трябва да използвате лечение с естествена дневна светлина.

Подготовка на лезиите

За предпазване от слънцето, върху изложената на слънце кожа нанесете слънцезащитно средство 15 минути преди третирането на лезиите. Използвайте само слънцезащитно средство с химични филтри и слънцезащитен фактор 30 или по-висок. Не използвайте слънцезащитно средство с физични филтри като титанов диоксид и цинков оксид, тъй като те инхибират абсорбцията на светлината и следователно може да окажат влияние върху ефикасността. След това почистете местата на прилагане с памучен тампон, напоен със спирт, за да се обезмасли кожата. Старателно премахнете люспите и коричките, и внимателно загряйте повърхностите на всички лезии. Внимавайте да не допуснете кървене.

Приложение на гела

Прилагайте Ameluz така, че да се образува тънък слой върху целите лезии или полета и приблизително 5 mm от участъка около тях с върховете на пръстите, защитени с ръкавица, или с шпатула.

Избягвайте контакт с очите и лигавиците, като спазвате разстояние поне 1 cm. Измийте с вода, ако настъпи такъв контакт.

Не е необходима светлонепроницаема превръзка. Не избърсвайте гела по време на целия курс на лечение с естествена дневна светлина.

Облъчване с използване на естествена дневна светлина за лечение на актинична кератоза

Ако атмосферните условия са подходящи (вижте по-горе; Съображения преди лечението), трябва да излезете навън в рамките на 30 минути след прилагането на гела и да останете в продължение на 2 часа на пълна дневна светлина. Допустимо е подслоняване на сянка в горещо време. Ако престоят навън се прекъсне, трябва да компенсирате това с по-дълго време на облъчване. След двучасово излагане на светлина, измийте останалия гел.

Лечение на лезии и полета с актинична кератоза на лицето и скалпа с използване на лампа с изкуствена дневна светлина

Употребата на Ameluz с лампа с изкуствена дневна светлина изисква специално оборудване и познания в областта на фотодинамичната терапия. По тази причина това лечение се провежда в кабинета на лекаря.

Подготовка на лезиите

Мястото на приложение се почиства с памучен тампон, напоен със спирт, за обезмасляване на кожата. Люспите и коричките внимателно се отстраняват и всички засегнати участъци внимателно се задебеляват. Трябва да се внимава да не се допусне кървене.

Приложение на гела

Тънък слой Ameluz се нанася върху целите засегнати участъци и полета и приблизително 5 mm от околната област с върховете на пръстите, защитени с ръкавица, или с шпатула. Трябва да се спазва разстояние поне 1 cm от очите и лигавиците. Измийте с вода, ако настъпи такъв контакт.

Инкубация и облъчване с използване на лампа с изкуствена дневна светлина

След приложение общото време на лечението (включващо инкубацията и облъчването) трябва да е 2 часа и не трябва да надвишава 2,5 часа. Облъчването обаче трябва да започне в рамките на 0,5 до 1 час след нанасянето на гела. По време на инкубацията не е необходима оклузивна превръзка. Може да се използва по желание, но трябва да се свали най-късно преди облъчването. Както пациентите, така и медицинските специалисти трябва да се придържат към указанията за безопасност, предоставени със светлинния източник, използван при лечението. Няма нужда от защита на здравата, необработвана кожа. След излагането на светлина остатъчният гел се избърсва.

Брой на леченията

- Лезиите и полетата с актинична кератоза се лекуват с един курс.
- Базалноклетъчен карцином се лекува с два курса, с интервал от една седмица между курсовете.

Третирани лезии трябва да бъдат оценени 3 месеца след лечението. Вашият лекар ще реши колко добре се е повлияла всяка лезия на кожата и тогава може да се наложи лечението да се повтори.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции на мястото на приложение се наблюдават при 9 от 10 пациенти и показват, че засегнатите клетки се повлияват от лечението.

Обикновено нежеланите реакции са с лек или умерен интензитет и по принцип се появяват по време на облъчването, или 1 до 4 дни след това. В някои случаи обаче те може да продължат 1 до 2 седмици или дори по-дълго. В редки случаи, поради нежелани реакции, напр. болка, може да се наложи облъчването да бъде прекъснато временно или окончателно. След по-продължителни периоди от време, лечението с Ameluz често води до постоянно подобрение на показателите за качеството на кожата.

Изброените по-долу нежелани реакции са съобщени при употреба на Ameluz заедно с лампа с червена светлина. Проучването на Ameluz с използване на естествена или изкуствена дневна светлина показва подобен тип нежелани реакции; обаче, особено по отношение на болката, с по-нисък интензитет. Някои реакции на мястото на приложение са наблюдавани преди използването на светлина.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- реакции на мястото на приложение
 - зачервяване на кожата
 - болка (включително пареща)
 - дразнене
 - сърбеж
 - подуване на тъканите, причинено от събиране на течност
 - образуване на корички
 - лющене на кожата
 - втвърдяване
 - неестествени усещания, като боцкане, изтръпване или скованост

Чести: може да засегнат 1 на 10 души

- реакции на мястото на приложение
 - мехури
 - секреция
 - абразио (протриване)
 - друга реакция
 - дискомфорт
 - повишена чувствителност към болка
 - кървене
 - затопляне
- главоболие

Нечести: може да засегнат 1 на 100 души

- реакции на мястото на приложение
 - промяна в цвета
 - гнойни пъпки
 - язва
 - подуване
 - възпаление
 - екзема с гнойни пъпки
 - алергична реакция¹
- мехури
- суха кожа
- подуване на клепачите, причинено от събиране на течност, замъглено зрение или нарушено зрение

- неприятно, променено чувство за допир
- втрисане
- чувство за топлина, треска, топли вълни
- временна загуба на паметта¹
- болка
- нервност
- секреция от раната
- умора
- обрив, червени или лилави петна по тялото
- язва
- подуване
- опънатост на кожата

¹ Данни от постмаркетинговия период

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ameluz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и картонената опаковка след „EXP” или „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Съхранявайте тубата плътно затворена след първоначално отваряне. Отворените туби трябва да се изхвърлят 12 седмици след отварянето.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ameluz

- Активно вещество: 5-аминолевулинова киселина.
1 g Ameluz съдържа 78 mg 5-аминолевулинова киселина (под формата на хидрохлорид).
- Други съставки:
динатриев фосфат дихидрат, изопропилов алкохол, полисорбат 80, пропиленгликол, пречистена вода, натриев бензоат (E211), натриев дихидрогенфосфат, соев фосфатидилхолин, триглицериди със средна верига, ксантанова гума. Вижте точка 2.

Как изглежда Ameluz и какво съдържа опаковката

Ameluz е бял до жълтеникав гел.

Всяка картонена опаковка съдържа една алуминиева туба с 2 g гел, затворена с полиетиленова капачка на винт.

Притежател на разрешението за употреба

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Германия
Тел.: +49 214 87632 66, факс: +49 214 87632 90
имейл: ameluz@biofrontera.com

Производител

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Германия
Тел.: +49 214 87632 66, факс: +49 214 87632 90
имейл: ameluz@biofrontera.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Galenica AB
Sverige
Tel: +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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.