

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ameluz 78 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram (g) żelu zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden gram żelu zawiera 2,4 mg benzoesu sodu (E211), 3 mg fosfatydylocholiny z nasion soi.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Żel w kolorze białym do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie rógowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopień 1 i 2 w skali Olsena; patrz punkt 5.1) i obszarów zagrożonych nowotworem u osób dorosłych.

Leczenie powierzchniowego i (lub) guzkowego raka podstawnkomórkowego u dorosłych, nienadającego się do leczenia chirurgicznego, ze względu na możliwą chorobowość związaną z leczeniem i (lub) zły wynik kosmetyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych

W leczeniu rógowacenia słonecznego na skórze twarzy lub głowy, jedna sesja terapii fotodynamicznej (z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego lub lampy z czerwonym światłem lub emitującej sztuczne światło dzienne) powinna być zastosowana w przypadku zmian pojedynczych lub mnogich, lub całych obszarów zagrożonych nowotworem (obszary skóry, w którym mnogie zmiany rógowacenia słonecznego są otoczone w ograniczonym zakresie obszarem uszkodzenia aktywniczego i spowodowanego promieniowaniem słonecznym).

W leczeniu rógowacenia słonecznego w obszarze skóry tułowia, szyi lub kończyn powinna być zastosowana jedna sesja terapii fotodynamicznej o wąskim spektrum z wykorzystaniem czerwonego światła.

Zmiany lub obszary rógowacenia słonecznego należy ocenić po trzech miesiącach od zastosowania leczenia. W przypadku zmian i obszarów, które nie zostały całkowicie wyleczone po 3 miesiącach należy zastosować ponowne leczenie.

W leczeniu raka podstawnkomórkowego, dwie sesje terapii fotodynamicznej z użyciem lampy z czerwonym światłem powinny być zastosowane w przypadku jednej zmiany lub zmian mnogich, w odstępie około jednego tygodnia między sesjami. Zmiany raka podstawnkomórkowego należy ocenić po trzech miesiącach od zastosowania leczenia. W przypadku zmian, które nie zostały całkowicie wyleczone po 3 miesiącach, należy zastosować ponowne leczenie.

Dzieci i młodzież

Nie stosowano żelu Ameluz w tym wskazaniu u dzieci. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Ameluz jest przeznaczony do stosowania na skórę.

Produkt Ameluz należy stosować pod kierunkiem lekarza, pielęgniarki lub innej osoby należącej do fachowego personelu medycznego, posiadających doświadczenie w stosowaniu terapii fotodynamicznej. Jeśli wymagane jest czerwone światło lub lampa emitująca sztuczne światło dzienne, leczenie powinno być wykonywane przez pracownika służby zdrowia.

Leczenie rogowacenia słonecznego, obszaru zagrożenia nowotworem i raka podstawnokomórkowego z użyciem lampy z czerwonym światłem:

- a) *Przygotowanie zmian:* przed nałożeniem żelu Ameluz wszystkie zmiany należy ostrożnie wytrzeć wacikiem nasączonym etanolem lub izopropanolem w celu odłuszczenia skóry. Należy dokładnie usunąć łuski i strupy i delikatnie zetrzeć powierzchnię wszystkich zmian, aby była chropowata. Należy zachować ostrożność, aby nie doprowadzić do krwawienia. Zmiany guzkowego raka podstawnokomórkowego są często pokryte nienaruszoną warstwą keratynową naskórka, którą należy usunąć. Odsłonięty materiał guza należy delikatnie usunąć bez jakiegokolwiek próby wycięcia guza poza jego brzegami.
- b) *Nakładanie żelu:* żel Ameluz należy rozprowadzić na powierzchni zmian lub na całych obszarach zagrożenia nowotworem i do około 5 mm otaczającej je skóry, należy pokryć warstwą żelu o grubości około 1 mm (powierzchnia około 20 cm² na tubę). Żel należy nakładać palcami w rękawiczkach ochronnych lub za pomocą szpatułki i należy go pozostawić do wyschnięcia na około 10 minut, a następnie leczone miejsce pokrywa się lekko uciskającym opatrunkiem. Po 3 godzinach inkubacji opatrunek należy usunąć, a pozostały żel zetrzeć. Można nałożyć żel na zdrową skórę wokół zmian. Należy unikać bezpośredniego kontaktu żelu Ameluz z oczami lub błonami śluzowymi (zachować odstęp 1 cm). W razie przypadkowego kontaktu zaleca się przemyć wodą.
- c) *Naświetlanie:* Po oczyszczeniu zmian całą leczoną powierzchnię naświetla się za pomocą źródła światła czerwonego – albo o wąskim spektrum i o długości fal około 630 nm i dawką światła około 37 J/cm², albo o szerszym i ciągłym spektrum o zakresie długości fal od 570 do 670 nm i dawką światła od 75 do 200 J/cm². Istotne jest dopilnowanie, by podano właściwą dawkę światła. Łączną dawkę światła określa się na podstawie czynników takich jak naświetlenie (lub odpowiednik), wielkość pola światła, odległość pomiędzy lampą a powierzchnią skóry oraz czas naświetlania. Te czynniki są różne dla różnych rodzajów lamp. Jeśli dostępny jest odpowiedni detektor, dostarczoną dawkę światła należy monitorować. Podczas naświetlania lampę należy umocować w pewnej odległości od powierzchni skóry jak wskazano w podręczniku użytkownika. Patrz również punkt 6.6.
W celu uzyskania wyższego wskaźnika usunięcia zmian zaleca się lampę o wąskim spektrum światła. Można rozważyć leczenie objawowe przemijających niepożądanych reakcji miejscowych. W przypadku nietolerancji źródeł światła o wąskim spektrum można zastosować światło o szerszym i ciągłym spektrum (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Uwaga: Skuteczność produktu Ameluz w leczeniu rogowacenia słonecznego w obszarze skóry tułowia, szyi lub kończyn wykazano tylko w zakresie terapii fotodynamicznej o wąskim spektrum. Brak danych dotyczących terapii fotodynamicznej tych obszarów ciała z wykorzystaniem lamp o szerszym spektrum lub z użyciem światła naturalnego lub sztucznego światła dziennego.

Po trzech miesiącach należy ponownie ocenić zmiany lub obszary zagrożenia nowotworem i wtedy można zastosować kolejną sesję terapii na wszelkie pozostałe zmiany lub obszary zagrożenia nowotworem. Zaleca się potwierdzenie reakcji zmian raka podstawnokomórkowego za pomocą

badania histologicznego materiału biopsyjnego, jeśli uzna się to za konieczne. Następnie zaleca się ściśle długoterminowe monitorowanie kliniczne raka podstawnokomórkowego, w razie potrzeby z wykonaniem badania histologicznego.

Leczenie rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworem twarzy lub skóry głowy z wykorzystaniem naturalnego lub sztucznego światła dziennego:

- a) *Uwagi przed rozpoczęciem leczenia: Terapię fotodynamiczną naturalnym światłem dziennym należy stosować jedynie w przypadku warunków korzystnych do wygodnego przebywania na zewnątrz przez okres dwóch godzin (przy temperaturze > 10 °C). Jeśli pogoda jest lub może stać się deszczowa, nie należy przeprowadzać leczenia naturalnym światłem dziennym.*
W przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem naturalnego światła, krem przeciwsłoneczny należy nałożyć filtr przeciwsłoneczny 15 minut przed wstępnym leczeniem zmian w celu ochrony skóry poddanej oddziaływaniu promieniowania słonecznego. Można stosować tylko produkty z chemicznymi filtrami przeciwsłonecznymi i współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej (SPF) 30 lub większym. Nie należy stosować produktów z fizycznymi filtrami przeciwsłonecznymi, takimi jak dwutlenek tytanu, tlenek cynku itp., ponieważ hamują one absorpcję światła i z tego względu mogą zmniejszyć skuteczność.
W przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem sztucznego światła dziennego krem przeciwsłoneczny nie jest potrzebny, ponieważ pacjenci nie są narażeni na promieniowanie ultrafioletowe podczas naświetlania.
- b) *Przygotowanie zmian:* Przed nałożeniem żelu Ameluz wszystkie zmiany należy ostrożnie wytrzeć wacikiem nasączonym etanolem lub izopropanolem w celu odtłuszczenia skóry. Należy dokładnie usunąć łuski i strupy i delikatnie zetrzeć powierzchnię wszystkich zmian, aby była chropowata. Należy zachować ostrożność, aby nie doprowadzić do krwawienia.
- c) *Nakładanie żelu:* Należy rozprowadzić cienką warstwę żelu Ameluz na powierzchni zmian lub na całych obszarach zagrożenia nowotworem i do około 5 mm otaczającej je skóry należy pokryć warstwą żelu nakładając go palcami w rękawiczkach ochronnych lub za pomocą szpatułki. Nie jest konieczne stosowanie opatrunku okluzyjnego podczas inkubacji. Może być stosowany opcjonalnie w przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem sztucznego światła dziennego, ale należy go usunąć najpóźniej przed naświetlaniem. Można nałożyć żel na zdrową skórę wokół zmian. Należy unikać bezpośredniego kontaktu żelu Ameluz z oczami lub błoną śluzową (należy zachować odległość 1 cm). W razie przypadkowego kontaktu zaleca się przemyć wodą. W trakcie całej terapii fotodynamicznej światłem dziennym nie należy ścierać żelu.
- d) *Inkubacja i naświetlanie z wykorzystaniem światła dziennego w leczeniu rogowacenia słonecznego*
Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego:
W razie korzystnych warunków (patrz punkt a. *Uwagi przed rozpoczęciem leczenia*) pacjenci powinni wyjść na zewnątrz w ciągu 30 minut po nałożeniu żelu i pozostać w pełnym świetle dziennym przez 2 kolejne godziny. Przebywanie w cieniu w czasie upałów jest dopuszczalne. Przerwanie czasu pobytu na zewnątrz należy skompensować dłuższym czasem naświetlania. Pozostałości żelu należy usunąć po zakończeniu ekspozycji na światło.
Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem sztucznego światła dziennego:
Aby zapewnić wystarczającą syntezę protoporfiryny IX (PpIX), całkowity czas leczenia (obejmujący inkubację i naświetlanie) powinien wynosić 2 godziny i nie powinien przekraczać 2,5 godziny. Jednak naświetlanie należy rozpocząć w ciągu 0,5 godziny po nałożeniu żelu, aby uniknąć nadmiernego gromadzenia się protoporfiryny IX, co może prowadzić do odczuwania większego bólu. Czas naświetlania może się różnić ze względu na różne właściwości (np. napromienianie i widmo światła) wyrobów medycznych z oznakowaniem CE w przypadku terapii fotodynamicznej sztucznym światłem dziennym. Urządzenia powinny emitować widmo ciągłe lub przerywane obejmujące jeden lub więcej pików/pasmo absorpcji protoporfiryny IX w zakresie długości fali od 400 do 750 nm. Wszystkie badane urządzenia wykorzystujące sztuczne światło dzienne o udowodnionej aktywności aktywującej protoporfirynę IX dotyczyły

przynajmniej absorpcji piku czerwonego światła przez protoporfirynę IX przy długości fali około 631 nm. W celu zapewnienia prawidłowej dawki światła należy rozważyć zastosowanie dawki światła i warunków oświetlenia zalecanych w instrukcjach obsługi urządzeń emitujących sztuczne światło dzienne. Jednakże minimalna dawka stosowana na powierzchni zmian nie powinna być mniejsza niż $\sim 14\text{J}/\text{cm}^2$. Zarówno pacjent jak i operator powinni przestrzegać zasad bezpieczeństwa dostarczonych wraz ze źródłem światła. Pozostały żel należy usunąć po zakończeniu ekspozycji na światło.

Po trzech miesiącach należy ponownie ocenić zmiany lub obszary zagrożenia nowotworem i wtedy można zastosować kolejną sesję terapii na wszelkie pozostałe zmiany lub obszary zagrożenia nowotworem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, porfiryny, soję lub orzechy ziemne, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria.
- Rozpoznane fotodermatozy o różnej etiologii i częstości występowania – np. zaburzenia metaboliczne takie jak aminoacyduria, zaburzenia idiopatyczne lub immunologiczne, takie jak polimorficzna reakcja na światło, choroby genetyczne, takie jak kserodermia barwnikowa i choroby wywoływane lub pogarszające się wskutek ekspozycji na światło słoneczne, takie jak toczeń rumieniowy i pęcherzyca rumieniowata.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko przemijającej amnezji całkowitej

W bardzo rzadkich przypadkach terapia fotodynamiczna może być czynnikiem prowadzącym do przemijającej amnezji całkowitej. Mimo, że dokładny mechanizm nie jest znany, stres i ból związane z terapią fotodynamiczną mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przemijającej amnezji. W razie zauważenia amnezji należy natychmiast przerwać terapię fotodynamiczną (patrz punkt 4.8).

Stosowanie leków immunosupresyjnych

Z uwagi na to, że reakcja zapalna jest ważna dla skuteczności terapii fotodynamicznej, z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Ameluz wykluczono pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Ameluz u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne. Dlatego podczas leczenia produktem Ameluz nie zaleca się stosowania leków immunosupresyjnych.

Produktu Ameluz nie należy stosować na zmiany krwawiące

Przed nałożeniem żelu należy zatrzymać krwawienie. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Ameluz u pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia lub u pacjentów z zaburzeniami odporności. U tego typu pacjentów należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wystąpienia krwawienia podczas przygotowywania zmian (patrz punkt 4.2).

Ryzyko podrażnienia błon śluzowych i oczu

Ameluz może spowodować podrażnienie błon śluzowych lub oczu. Substancja pomocnicza benzoesanu sodu może wywoływać łagodne podrażnienia skóry, oczu i błon śluzowych.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć kontaktu produktu Ameluz z oczami lub błonami śluzowymi. W razie przypadkowego kontaktu, miejsce należy przemyć wodą.

Produktu Ameluz nie należy stosować na skórze z innymi zmianami chorobowymi lub tatuażami.

Powodzenie i ocena leczenia mogą być słabsze, jeśli na leczonym obszarze występują zmiany chorobowe (np. stan zapalny skóry, umiejscowione zakażenie, łuszczyca, egzema i złośliwe nowotwory skóry inne niż wskazane), a także tatuaże. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu w takich sytuacjach.

Intensywne przygotowanie zmian może prowadzić do zwiększonego bólu

Niektóre protokoły intensywnego przygotowania zmian chorobowych (np. chemiczne złuszczenie, a następnie laser ablacyjny) mogą zwiększać częstość i intensywność odczuwania bólu podczas terapii fotodynamicznej. Zostało to zauważone w zakresie terapii fotodynamicznej z użyciem sztucznego światła dziennego, ale należy to również brać pod uwagę w przypadku terapii fotodynamicznej z użyciem światła czerwonego i terapii fotodynamicznej z użyciem naturalnego światła dziennego.

Ameluz przejściowo nasila fototoksyczność

Przed leczeniem należy przerwać wszelkie formy terapii z zastosowaniem promieniowania UV. Jako ogólny środek ostrożności zaleca się unikanie ekspozycji na światło słoneczne leczonych miejsc i otaczającej je skóry przez około 48 godzin po leczeniu. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o poznanym działaniu fototoksycznym lub fotoalergicznym, takich jak: ziele dziurawca, gryzeofulwina, diuretyki tiazydowe, pochodne sulfonilomocznika, fenotiazyny, sulfonamidy, chinolony i tetracykliny, może zwiększać reakcję fototoksyczną na terapię fotodynamiczną.

Ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej

Produkt Ameluz zawiera fosfatydylocholinę z nasion soi i nie należy go stosować u pacjentów z rozpoznaną alergią na orzechy ziemne lub soję (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Ameluz po nałożeniu miejscowym nie zwiększa znacznie naturalne stężenia kwasu 5-aminolewulinowego w osoczu ani protoporfiryny IX w osoczu (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania kwasu 5-aminolewulinowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Ameluz w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas 5-aminolewulinowy/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy przerwać karmienie piersią na okres 12 godzin po zastosowaniu produktu Ameluz.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu 5-aminolewulinowego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ameluz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt Ameluz, u większości pacjentów leczonych na rógowacenie słoneczne i na raka podstawnokomórkowego obserwowano miejscowe reakcje skórne w miejscu nałożenia żelu. Należy się tego spodziewać, ponieważ zasada terapii fotodynamicznej

opiera się na wpływie fototoksycznym protoporfiryny IX, która jest syntetyzowana ze składnika czynnego, kwasu 5-aminolewulinowego.

Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe to podrażnienie w miejscu nałożenia żelu, rumień, ból i obrzęk. Nasilenie tych zmian zależy od rodzaju zastosowanego naświetlania w terapii fotodynamicznej. Bardziej nasilone reakcje wiążą się z większym stopniem usunięcia zmian za pomocą lamp emitujących czerwone światło o wąskim spektrum (patrz punkt 5.1). W rzadkich przypadkach działań niepożądanych było konieczne przerwanie lub zaprzestanie naświetlania. Badanie z użyciem produktu leczniczego Ameluz z wykorzystaniem naturalnego i sztucznego światła dziennego wykazało podobne rodzaje działań. Jednak, nasilenie działań niepożądanych, zwłaszcza bólu, było mniejsze w przypadku stosowania produktu Ameluz w skojarzeniu z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem światła dziennego.

Większość działań niepożądanych występuje w czasie naświetlania lub wkrótce po jego zakończeniu. Objawy mają zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego (ocena badacza w skali 4-stopniowej) i w większości przypadków utrzymują się przez okres od 1 do 4 dni, jednak w niektórych przypadkach mogą utrzymywać się do 1–2 tygodni lub nawet dłużej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u 624 pacjentów leczonych terapią fotodynamiczną z zastosowaniem żelu Ameluz w trakcie głównych badań klinicznych. Wszystkie te działania niepożądane nie miały dużego nasilenia. Tabela zawiera ponadto działania niepożądane o dużym nasileniu zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Podsumowanie powiązanych działań niepożądanych leku zgłaszanych u pacjentów leczonych terapią fotodynamiczną z zastosowaniem kwasu 5-aminolewulinowego

Klasyfikacja układ/narząd	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: krosty Poza miejscem nałożenia żelu: wysypka krostkowa
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Przemijająca amnezja całkowita (w tym splątanie i dezorientacja)*, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Obrzęk powiek, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pęcherz, suchość skóry, wybroczyny, uczucie napięcia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu nałożenia żelu: rumień, ból (w tym piekący ból), podrażnienie, świąd, obrzęk, strup, złuszczenie, stwardnienie, parastezje
	Często	W miejscu nałożenia żelu: pęcherzyki, wydzielina, nadżerki, odczyn, uczucie dyskomfortu, przeczulica bólowa, krwotok, ocieplenie
	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: odbarwienie, owrzodzenie, obrzęk, zapalenie, zakażona egzema, nadwrażliwość* ¹ Poza miejscem nałożenia żelu: dreszcze, uczucie gorąca, gorączka, ból, zmęczenie, owrzodzenie, obrzęk

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Wydzielina z rany
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca

* Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu.

¹ Reakcja ta występuje również przed naświetlaniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Po nałożeniu miejscowym przedawkowanie jest mało prawdopodobne i nie było zgłaszane w badaniach klinicznych. W razie przypadkowego połknięcia produktu Ameluz toksyczność ogólnoustrojowa jest mało prawdopodobna. Niezależnie od tego zaleca się unikanie ekspozycji na światło słoneczne przez 48 godzin i obserwację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, środki uczulające stosowane w terapii fotodynamicznej/naświetlaniu, kod ATC: L01XD04

Mechanizm działania

Po nałożeniu miejscowym kwasu 5-aminolewulinowego substancja jest metabolizowana do protoporfiryny IX (PpIX), składnika fotoaktywnego, który gromadzi się wewnątrz komórek w leczonych zmianach. Protoporfiryna IX jest aktywowana przez naświetlanie światłem o odpowiedniej długości fali i energii. W obecności tlenu dochodzi do wytworzenia reaktywnych form tlenu, które powodują zniszczenie składników komórkowych i ostatecznie zniszczenie komórek docelowych.

Gdy produkt leczniczy Ameluz jest stosowany z protokołem terapii fotodynamicznej z użyciem czerwonego światła, protoporfiryna IX gromadzi się wewnątrzkomórkowo w komórkach docelowych podczas inkubacji pod lekkim opatrunkiem. Późniejsze oświetlenie aktywuje nagromadzone porfiryny, a tym samym prowadzi do fototoksyczności w naświetlonych światłem komórkach docelowych.

Gdy produkt leczniczy Ameluz jest stosowany z protokołami terapii fotodynamicznej naturalnym lub sztucznym światłem dziennym, protoporfiryna IX jest stale wytwarzana i aktywowana w komórkach docelowych podczas ekspozycji na światło, co powoduje stałe działanie mikrofototoksyczne. Opatrunek okluzyjny nie jest konieczny, ale może być stosowany opcjonalnie podczas inkubacji w terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem sztucznego światła dziennego.

Terapia fotodynamiczna z użyciem sztucznego światła dziennego wykazała porównywalne wyniki z terapią fotodynamiczną z użyciem naturalnego światła dziennego. Urządzenia do terapii fotodynamicznej ze sztucznym światłem dziennym mogą się różnić pod względem określonego widma światła, natężenia promieniowania i czasu naświetlania. Analiza przykładowych urządzeń wykorzystujących sztuczne światło dzienne (np. MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 i indoorLux[®]) wykazała wystarczającą aktywację protoporfiryny IX przez wszystkie testowane urządzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworem:

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Ameluz w leczeniu rogowacenia słonecznego oceniono u 746 pacjentów włączonych do badań klinicznych. W III fazie badań klinicznych Ameluz zastosowano łącznie u 486 pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 4 zmiany rogowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Przygotowanie miejsca nałożenia i czas trwania inkubacji były zgodne z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2. W przypadku niepełnego ustąpienia zmian lub obszarów zagrożenia nowotworem po 12 tygodniach po pierwszej terapii zmiany były leczone po raz drugi w identyczny sposób.

A) Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem czerwonego światła w leczeniu rogowacenia słonecznego na skórze twarzy i głowy

W badaniu klinicznym ALA-AK-CT002 z randomizacją, ze ślełą próbą, z udziałem 571 pacjentów z rogowaceniem słonecznym i czasem trwania obserwacji 6 i 12 miesięcy oceniono terapię fotodynamiczną z zastosowaniem produktu Ameluz w porównaniu z zarejestrowanym kremem zawierającym 16-procentowy aminolewulinian metylu (MAL, metylo-[5-amino-4-oksopentanoat]) i w porównaniu z placebo. Źródłem światła czerwonego była albo lampa o wąskim spektrum (Aktelite CL 128 lub Omnilux PDT), albo lampa o szerszym i ciągłym spektrum światła (Waldmann PDT 1200 L lub Hydrosun Photodyn 505 lub 750). Pierwszorzędownym punktem końcowym było całkowite usunięcie zmian u pacjenta po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Skuteczność produktu Ameluz (78,2%) była istotnie wyższa niż MAL (64,2%, [97,5% przedział ufności: 5,9; ∞]) i placebo (17,1%, [95% przedział ufności: 51,2; 71,0]). Odsetki całkowitego usunięcia zmian były większe w przypadku produktu Ameluz (90,4%) w porównaniu z MAL (83,2%) i placebo (37,1%). Odsetki usunięcia zmian i tolerancja były zależne od źródła naświetlania. W tabeli poniżej przedstawiono skuteczność i działania niepożądane, przemijający ból i rumień, występujące w miejscu nałożenia leku w trakcie terapii fotodynamicznej przy użyciu różnych źródeł światła:

Tabela 2a: Skuteczność i działania niepożądane (przemijający ból i rumień) występujące w miejscu nałożenia leku w trakcie terapii fotodynamicznej z użyciem różnych źródeł światła w leczeniu rogowacenia słonecznego w badaniu klinicznym ALA-AK-CT002

Źródło światła	Produkt leczniczy	Całkowite usunięcie zmian u pacjenta (%)	Rumień w miejscu nałożenia (%)			Ból w miejscu nałożenia (%)		
			łagodny	umiarkowany	silny	łagodny	umiarkowany	silny
Wąskie spektrum	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Szerokie spektrum	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Skuteczność kliniczna została ponownie oceniona na wizytach kontrolnych po 6 i 12 miesiącach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Częstość nawrotów po 12 miesiącach była nieznacznie mniejsza w przypadku produktu Ameluz (41,6%, [95% przedział ufności: 34,4; 49,1]) w porównaniu z MAL (44,8%, [95% przedział ufności: 36,8; 53,0]) i zależna od spektrum światła zastosowanego podczas naświetlania na korzyść lamp o wąskim spektrum. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii fotodynamicznej należy wziąć pod uwagę, że prawdopodobieństwo całkowitego usunięcia zmian u pacjenta po 12 miesiącach po ostatniej terapii wynosiło 53,1% lub 47,2% w przypadku leczenia produktem Ameluz i 40,8% lub 36,3% w przypadku stosowania MAL, odpowiednio po zastosowaniu lamp o wąskim spektrum lub wszystkich rodzajów lamp. Prawdopodobieństwo, że u pacjentów z grupy produktu Ameluz będzie konieczna tylko 1 sesja terapii i pozostaną całkowicie oczyszczeni ze zmian po 12 miesiącach po terapii fotodynamicznej wynosiło 32,3%, natomiast w grupie MAL – 22,4%, średnio dla wszystkich lamp.

Wynik kosmetyczny oceniany po 12 miesiącach po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej (z wykluczeniem wyjściowego łącznego wyniku 0) oceniono jako bardzo dobry u 43,1% pacjentów z grupy produktu Ameluz, 45,2% pacjentów z grupy MAL i 36,4% osób z grupy placebo oraz niesatysfakcjonujący lub słabszy u odpowiednio: 7,9%, 8,1% i 18,2% pacjentów.

Produkt Ameluz porównano także z placebo w badaniu klinicznym ALA-AK-CT003 z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 122 pacjentów z rogowacieniem słonecznym. Stosowano albo źródło światła czerwonego o wąskim spektrum o długości fal około 630 nm i dawką światła 37 J/cm² (lampa Aktilite CL 128) lub źródło światła o szerszym i ciągłym spektrum o długości fal w zakresie od 570 do 670 nm i dawką światła 170 J/cm² (lampa Photodyn 750). Pierwszorzędnym punktem końcowym było całkowite ustąpienie zmian u pacjenta po 12 tygodniach po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Skuteczność terapii fotodynamicznej z zastosowaniem produktu Ameluz była istotnie wyższa (66,3%) niż placebo (12,5%, p < 0,0001). Całkowite usunięcie zmian było częstsze w grupie produktu Ameluz (81,1%) w porównaniu z placebo (20,9%). Odsetki usunięcia zmian i tolerancja zależały od źródła naświetlania, na korzyść źródła światła o wąskim spektrum. Skuteczność kliniczna utrzymała się w okresach obserwacji 6 i 12 miesięcy po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii fotodynamicznej należy wziąć pod uwagę, że prawdopodobieństwo całkowitego usunięcia zmian u pacjenta w 12 miesięcy po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej wynosiło 67,5% lub 46,8% dla leczenia za pomocą produktu Ameluz z zastosowaniem odpowiednio: lamp o wąskim spektrum lub wszystkich typów lamp. Prawdopodobieństwo, że potrzebna będzie tylko jedna sesja terapii z zastosowaniem produktu Ameluz oraz że utrzyma się całkowite oczyszczenie ze zmian po 12 miesiącach, wyniosło 34,5% średnio dla wszystkich typów lamp.

Tabela 2b: Skuteczność i działania niepożądane (przemijający ból i rumień) występujące w miejscu nałożenia leku w trakcie terapii fotodynamicznej z użyciem różnych źródeł światła w leczeniu rogowacenia słonecznego w badaniu klinicznym ALA-AK-CT003

Źródło światła	Produkt leczniczy	Całkowite usunięcie zmian u pacjenta (%)	Rumień w miejscu nałożenia (%)			Ból w miejscu nałożenia (%)		
			łagodny	umiarkowany	silny	łagodny	umiarkowany	silny
Wąskie spektrum	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Szerokie spektrum	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

W obu badaniach dotyczących rogowacenia słonecznego ALA-AK-CT002 i -CT003 odsetki usunięcia zmian były większe po zastosowaniu naświetlania za pomocą lamp o wąskim spektrum, ale u pacjentów naświetlanych za pomocą tych lamp częstość występowania i nasilenie zaburzeń w miejscu nałożenia żelu (np. przemijający ból czy rumień) były większe (patrz tabela powyżej i punkt 4.8).

Skutek kosmetyczny został oceniony jako bardzo dobry lub dobry u 47,6% pacjentów z grupy produktu Ameluz w porównaniu z 25,0% pacjentów z grupy placebo. Niesatysfakcjonujący lub słabszy rezultat kosmetyczny odnotowano u 3,8% pacjentów z grupy produktu Ameluz i u 22,5% pacjentów z grupy placebo.

Obszar zagrożenia nowotworem charakteryzuje się obecnością mnogich zmian rogowacenia słonecznego, na podłożu i w otoczeniu których może znajdować się obszar uszkodzenia aktywnego (zwany obszarem zagrożenia nowotworem lub zmianą obszaru); zakres tego obszaru może nie być możliwy do oceny wzrokowo lub badaniem przedmiotowym. W trzecim randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym ALA-AK-CT007 z udziałem 87 pacjentów, produkt Ameluz porównywano z placebo na całym leczonym obszarze (obszar zagrożenia nowotworem) zawierającym od 4 do 8 zmian rogowacenia słonecznego w obszarze o powierzchni wynoszącej maksymalnie 20 cm². Stosowano źródło czerwonego światła o wąskim spektrum o długości fal około 635 nm i dawkę światła 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Produkt Ameluz miał przewagę nad placebo w zakresie odsetka całkowitego usunięcia zmian u pacjenta (odpowiednio 90,9% i 21,9% dla produktu Ameluz i

placebo; $p < 0,0001$) i całkowitego usunięcia zmiany (odpowiednio 94,3% i 32,9%; $p < 0,0001$) w oparciu o kontrolę po 12 tygodniach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Całkowite ustąpienie zmian nastąpiło u 96,9% pacjentów ze zmianami rogowacenia słonecznego na skórze twarzy lub czoła. Zmiany ustąpiły całkowicie u 81,8% pacjentów ze zmianami rogowacenia słonecznego na skórze głowy. Zmiany o łagodnym nasileniu ustąpiły w 99,1% i 49,2% przypadkach odpowiednio dla produktu Ameluz lub placebo; dla zmian o umiarkowanym nasileniu było to odpowiednio 91,7% i 24,1%. Po zaledwie 1 sesji terapii fotodynamicznej całkowite usunięcie zmian u pacjenta obserwowano u 61,8% pacjentów leczonych produktem Ameluz w porównaniu z 9,4% dla placebo. Całkowite usunięcie zmiany nastąpiło u odpowiednio 84,2% i 22,0% pacjentów z powyższych grup.

Skuteczność kliniczna utrzymywała się w okresach obserwacji wynoszących 6 i 12 miesięcy po ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Po leczeniu produktem Ameluz u 6,2% pacjentów nastąpił nawrót zmian po 6 miesiącach i u dodatkowych 2,9% po 12 miesiącach (placebo: 1,9% po 6 i dodatkowe 0% po 12 miesiącach). Odsetek nawrotów u pacjentów wynosił odpowiednio 24,5% i 14,3% po 6 miesiącach i dodatkowe 12,2% i 0% po 12 miesiącach dla produktu Ameluz i placebo.

Stosowane w badaniu leczenie miejscowe umożliwiała ocenę zmiany jakości skóry w punkcie wyjściowym oraz po 6 i 12 miesiącach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej opierając się o stopień nasilenia. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów ze zmianami skórnymi przed terapią fotodynamiczną i 12 miesięcy po terapii fotodynamicznej. Wszystkie parametry jakości skóry w leczonym obszarze ulegały ciągłej poprawie do momentu kontroli po 12 miesiącach.

Tabela 3a: Parametry jakości skóry w leczonym obszarze podczas kontroli po 12 miesiącach (ALA-AK-CT007)

Rodzaj zmian skórnych	Ciężkość	AMELUZ		Placebo	
		Przed terapią fotodynamiczną (%)	12 miesięcy po terapii fotodynamicznej (%)	Przed terapią fotodynamiczną (%)	12 miesięcy po terapii fotodynamicznej (%)
Chropowatość/ suchość/ łuskowatość	Brak	15	72	11	58
	Łagodna	50	26	56	35
	Umiarkowana/ ciężka	35	2	33	8
Hiper-pigmentacja	Brak	41	76	30	62
	Łagodna	52	24	59	35
	Umiarkowana/ ciężka	7	0	11	4
Hipo-pigmentacja	Brak	54	89	52	69
	Łagodna	43	11	44	27
	Umiarkowana/ ciężka	4	0	4	4
Plamista lub niejednorodna pigmentacja	Brak	52	82	48	73
	Łagodna	44	17	41	15
	Umiarkowana/ ciężka	4	2	11	12
Bliznowacenie	Brak	74	93	74	89
	Łagodna	22	7	22	12
	Umiarkowana/ ciężka	4	0	4	0
Atrofia	Brak	69	96	70	92
	Łagodna	30	4	30	8
	Umiarkowana/ ciężka	2	0	0	0

B) Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem czerwonego światła w leczeniu rogowacenia słonecznego w obszarze skóry tułowia, szyi lub kończyn

W randomizowanym, wewnątrzsobniczym badaniu klinicznym III fazy ALA-AK-CT010 przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dokonano porównania skuteczności produktu Ameluz w leczeniu rogowacenia słonecznego na skórze w innych obszarach ciała (kończyny, tułów i szyja) w porównaniu z placebo, przy czym porównano 50 pacjentów wykazujących od 4 do 10 zmian rogowacenia słonecznego po przeciwległych stronach kończyn i (lub) tułowia/szyi. Stosowano źródło światła czerwonego o wąskim spektrum o długości fal około 635 nm z dawką światła 37 J/cm² (lampa BF-RhodoLED). Pierwszorzędownym punktem końcowym było całkowite usunięcie zmian po 12 tygodniach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Produkt Ameluz miał przewagę nad placebo w zakresie średniego odsetka całkowitego usunięcia zmiany (odpowiednio 86,0% i 32,9%) i odsetka całkowitego usunięcia zmian u pacjenta (odpowiednio 67,3% i 12,2% dla produktu Ameluz i placebo) w oparciu o kontrolę po 12 tygodniach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej, przy czym odsetek zmian ocenionych przez badacza jako całkowicie usunięte i jednocześnie usuniętych zgodnie z wynikiem badania histopatologicznego biopsji był w obu grupach mniejszy: 70,2% w grupie otrzymującej produkt Ameluz i 19,1% w grupie otrzymującej placebo.

C) Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego w leczeniu rogowacenia słonecznego na skórze twarzy i głowy

Skuteczność produktu Ameluz w skojarzeniu z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego badano w randomizowanym wewnątrzsobniczym badaniu klinicznym III fazy (ALA-AK-CT009) z zastosowaniem metody ślepej próby wobec obserwatora, obejmującym 52 pacjentów z 3 do 9 zmian rogowacenia słonecznego po każdej stronie twarzy i (lub) skóry głowy. Oceniono równoważność produktu Ameluz z kremem zawierającym 16-procentowy aminolewulinian metylu (MAL, metylo-[5-amino-4-oksopentanoat]) zarejestrowanym w handlu dla terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego. Każda strona twarzy/skóry głowy była leczona jednym z obydwu produktów. Terapię fotodynamiczną z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego przeprowadzano na zewnątrz przez 2 kolejne godziny w pełnym świetle dziennym. W słoneczne dni pacjent mógł schronić się w cieniu, jeśli odczuwał dyskomfort w bezpośrednim świetle słonecznym. Pory deszczowe lub czas spędzany w pomieszczeniach wewnętrznych odpowiednio wydłużały ekspozycję na zewnątrz. W niektórych częściach Europy naturalne światło dzienne może być niewystarczające dla leczenia produktem Ameluz z wykorzystaniem światła dziennego w miesiącach zimowych. Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego w skojarzeniu z produktem Ameluz jest możliwa przez cały rok w południowej Europie, od lutego do października w środkowej Europie oraz od marca do października w północnej Europie. Wskaźnik całkowitego usunięcia zmian z zastosowaniem produktu Ameluz w skojarzeniu z pojedynczą terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego wynosił 79,8% w porównaniu z 76,5% w przypadku zastosowania substancji porównawczej MAL. Badanie wykazało równoważność produktu Ameluz z kremem MAL [niższa 97,5% granica ufności 0,0]. Działania niepożądane i tolerancja były porównywalne w obu metodach leczenia. Skuteczność kliniczna została ponownie oceniona na wizytach kontrolnych po 6 i 12 miesiącach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego. Średnia częstość nawrotów po 12 miesiącach była liczbowo mniejsza w przypadku produktu Ameluz (19,5%) w porównaniu z MAL (31,2%).

Tabela 3b: Całkowite usunięcie zmian (Odstek całkowicie usuniętych pojedynczych zmian)

	N	BF-200 kwas 5-aminolewulinowy Średnia ± SD (%)	N	MAL Średnia ± SD (%)	Niższa 97,5% Granica ufności	wartość-p
Populacja zgodna z protokołem – równoważność	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
Cała populacja objęta analizą – nadrzędność	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Leczenie raka podstawnkomórkowego:

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Ameluz w leczeniu raka podstawnkomórkowego o grubości < 2 mm oceniono u 281 pacjentów włączonych do badania klinicznego fazy III (ALA-BCC-CT008). W tym badaniu Ameluz zastosowano łącznie u 138 pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli od 1 do 3 zmian raka podstawnkomórkowego na skórze twarzy/czoła, łysych miejsc na głowie, kończyn i (lub) szyi/tułowia. W tym badaniu oceniono równoważność terapii fotodynamicznej z zastosowaniem produktu Ameluz z kremem zawierającym 16-procentowy aminolewulinian metylu (MAL, metylo-[5-amino-4-oksopentanoat]). Zastosowano źródło czerwonego światła z wąskim spektrum, o długości fali około 635 nm i dawkę światła 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Pierwszorzędowym punktem końcowym było całkowite usunięcie zmian u pacjenta po upływie 12 tygodni od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej.

Wskaźnik całkowitego usunięcia zmian u pacjenta stosującego Ameluz wynosił 93,4% w porównaniu z 91,8% w przypadku zastosowania substancji porównawczej MAL. Badanie wykazało równoważność produktu Ameluz z kremem MAL [97,5% przedział ufności: -6,5]. Usunięto 94,6% zmian raka podstawnkomórkowego za pomocą produktu Ameluz, a 92,9% usunięto za pomocą MAL. Usunięto 89,3% zmian guzkowego raka podstawnkomórkowego za pomocą produktu Ameluz, a 78,6% za pomocą MAL. Działania niepożądane i tolerancja były porównywalne w obu leczonych grupach. Skuteczność kliniczna została ponownie oceniona na wizytach kontrolnych po 6 i 12 miesiącach od ostatniej sesji terapii fotodynamicznej. Częstość nawrotów po 6 i 12 miesiącach wynosiła w przypadku zastosowania produktu Ameluz odpowiednio 2,9% i 6,7%, a w przypadku MAL odpowiednio 4,3% i 8,2%.

Tabela 4: Skuteczność terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnkomórkowego u wszystkich pacjentów i wybranych podgrup w badaniu klinicznym ALA-BCC-CT008

	Ameluz Liczba pacjentów n (%)	Ameluz Całkowite usunięcie zmian u pacjenta n (%)	Ameluz Całkowite usunięcie zmian n (%)	MAL Liczba pacjentów n (%)	MAL Całkowite usunięcie zmian u pacjenta n (%)	MAL Całkowite usunięcie zmian n (%)
Łącznie	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Podgrupy:						
Pacjenci z więcej niż 1 rakiem podstawnkomórk owym	23 (19,0)	23/23 (100,0)	nd.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	nd.
Powierzchnowy (wyłącznie)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Guzkowy (wyłącznie)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Inne (w tym podtypy mieszane powierzchnowego/ guzkowego raka podstawnkomórk owego)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Grubość > 1 mm	nd.	nd.	8/11 (72,7)	nd.	nd.	8/12 (66,7)
Rak podstawnkomórk owy na skórze głowy (wyłącznie)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)

Rak podstawnokomórkowy na skórze tułowia (wyłącznie)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)
--	--------------	-----------------	-----------------	--------------	-----------------	-----------------

Rozmieszczenie pacjentów w podgrupach było podobne w przypadku obu produktów i przedstawia rozmieszczenie w populacji ogólnej, wśród której rak podstawnokomórkowy w ponad 70% przypadków występuje w okolicy głowy/tułowia. Rak podstawnokomórkowy występujący w tej okolicy należy głównie do podtypu powierzchniowego. Podsumowując, mimo że wielkość podgrup jest zbyt mała, aby wyciągnąć istotne wnioski dotyczące poszczególnych grup, rozmieszczenie dotyczące tych dwóch produktów w odpowiednich podgrupach jest bardzo podobne. Zatem nie wydaje się prawdopodobne, że może to mieć negatywny wpływ na rozszczenia równoważności pierwszorzędowego punktu końcowego badania lub na ogólne trendy obserwowane we wszystkich podgrupach.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę możliwości wystąpienia nadwrażliwości na kwas aminolewulinowy z udziałem 216 zdrowych osób, u 13 osób (6%) wystąpiło kontaktowe alergiczne zapalenie skóry po ciągłym, trwającym 21 dni, narażeniu na dawki kwasu aminolewulinowego większe niż zwykle stosowane w leczeniu rogowacenia słonecznego. Nie obserwowano występowania kontaktowego alergicznego zapalenia skóry w zwykle stosowanych warunkach leczenia.

Nasilenie zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego określano za pomocą skali opisanej przez Olsena i wsp., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Stopień		Kliniczny opis stopnia nasilenia zmian
0	brak	brak widocznych i wyczuwalnych zmian rogowacenia słonecznego
1	łagodny	płaskie, różowe plamki bez oznak nadmiernego rogowacenia lub rumienia, łagodnie wyczuwalne palpacyjnie, zmiany rogowacenia słonecznego bardziej wyczuwalne niż widoczne
2	umiarkowany	różowe do czerwonych grudki i płytki rumieniowe o powierzchni nadmiernie rogowaciejącej, średniej grubości zmiany rogowacenia słonecznego łatwo widoczne i wyczuwalne
3	ciężki	bardzo grube i (lub) ewidentne zmiany rogowacenia słonecznego

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ameluz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rogowaceniu słonecznym. Istnieje uchylenie dotyczące klasy leków w przypadku raka podstawnokomórkowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przeprowadzono badania *in vitro* z zastosowaniem produktu Ameluz zawierającego kwas 5-aminolewulinowy znakowanego radioizotopem w celu oceny wchłaniania przez skórę ludzką. Po 24 godzinach średnie całkowite wchłanianie (w tym z nagromadzeniem w skórze) przez skórę ludzką wyniosło 0,2% podanej dawki. Nie przeprowadzono odpowiednich badań na skórze ludzkiej ze zmianami rogowacenia słonecznego i (lub) skórze o chropowatej powierzchni.

Dystrybucja

W badaniu klinicznym fazy II zmierzono stężenia kwasu 5-aminolewulinowego i protoporfiryny IX w surowicy i stężenia kwasu 5-aminolewulinowego i protoporfiryny IX w moczu przed podaniem oraz po 3 i 24 godzinach po podaniu produktu Ameluz w terapii fotodynamicznej. Nie obserwowano zwiększenia stężenia żadnej z tych substancji po podaniu leku w stosunku do naturalnie

występujących stężeń przed podaniem leku, co wskazuje na brak istotnego wchłaniania ogólnoustrojowego po nałożeniu miejscowym.

Badanie farmakokinetyki po maksymalnych dawkach przeprowadzono z udziałem 12 pacjentów z co najmniej 10 łagodnymi lub umiarkowanymi zmianami rogowacenia słonecznego na skórze twarzy lub czoła. Po nałożeniu całej tubki placebo i produktu Ameluz zastosowano terapię fotodynamiczną w ustalonym schemacie kolejności z okresem wymywania wynoszącym 7 dni w celu oceny stężenia kwasu aminolewulinowego i protoporfiryny IX w surowicy w punkcie wyjściowym i w zależności od podania produktu Ameluz. U większości pacjentów obserwowano 2,5-krotne zwiększenie wyjściowego stężenia kwasu aminolewulinowego w surowicy w ciągu 3 godzin od zastosowania produktu Ameluz, co mieści się w prawidłowym zakresie uprzednio zgłaszanego i publikowanego stężenia endogennego kwasu aminolewulinowego. Stężenie metabolitu protoporfiryny IX w surowicy było zasadniczo niskie u wszystkich pacjentów i u żadnego z pacjentów nie obserwowano znaczącego zwiększenia stężenia protoporfiryny IX w surowicy po zastosowaniu produktu Ameluz.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nie ujawniono szczególnego ryzyka dla ludzi na podstawie wyników badań dotyczących toksycznego wpływu na skórę i opisywanych w literaturze naukowej badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego kwasu aminolewulinowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa
Fosfatydylocholina z nasion soi
Polisorbat 80
Triglicerydy średniołańcuchowe
Alkohol izopropylowy
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu benzoesan (E211)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Opakowanie zamknięte: 24 miesiące
Po pierwszym otwarciu: 4 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Przechowywać tubkę szczelnie zamkniętą po pierwszym otwarciu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno zewnętrzne pudełko tekturowe zawierające jedną tubkę aluminiową wewnątrz lakierowaną epoksyfenolem z uszczelnieniem lateksowym i zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości. Każda tubka zawiera 2 g żelu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Każdą lampę należy używać zgodnie z instrukcją użytkownika. Należy stosować wyłącznie lampy oznaczone certyfikatem CE, wyposażone w niezbędne filtry i (lub) zwierciadła odbijające w celu ograniczenia do minimum ekspozycji na promieniowanie ciepłe, światło niebieskie (wyłącznie w przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem czerwonego światła) i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Przed użyciem danego źródła światła należy sprawdzić specyfikacje techniczne urządzenia i czy spełniono wymogi dla określonego spektrum światła. Zarówno pacjent, jak i personel medyczny przeprowadzający terapię fotodynamiczną powinni przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących bezpieczeństwa związanych z używanym źródłem światła. W czasie naświetlania pacjent i personel medyczny powinni mieć założone odpowiednie okulary ochronne w przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem czerwonego światła i jeśli zalecane w przypadku terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem sztucznego światła dziennego. Nie ma potrzeby ochrony zdrowej, nielezionej skóry otaczającej leczone zmiany.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/740/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 listopada 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ameluz 78 mg/g, żel
kwas 5-aminolewulinowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden gram zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Guma ksantanowa, fosfatydylocholina z nasion soi, polisorbat 80, triglicerydy średniołańcuchowe, alkohol izopropylowy, disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, benzoosan sodu (E211), woda oczyszczona. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania na skórę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Wyrzucić po upływie 4 miesięcy od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać tubkę szczelnie zamkniętą po pierwszym otwarciu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/740/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer} [kod produktu]

SN {numer} [numer seryjny]

NN {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TUBKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Ameluz 78 mg/g, żel
kwas 5-aminolewulinowy
Do stosowania na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 g

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ameluz 78 mg/g, żel
kwas 5-aminolewulinowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ameluz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ameluz
3. Jak stosować lek Ameluz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ameluz
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ameluz i w jakim celu się go stosuje

Lek Ameluz zawiera substancję czynną kwas 5-aminolewulinowy. Jest on stosowany w **leczeniu**:

- lekko wyczuwalnych do umiarkowanie grubych **zmian rogowacenia słonecznego** lub całych obszarów objętych rogowaceniem słonecznym u osób dorosłych. Zmiany rogowacenia słonecznego to pewne zmiany w zewnętrznej warstwie skóry, które mogą doprowadzić do rozwoju raka skóry.
- powierzchniowego i (lub) guzkowego **raka podstawnokomórkowego** u dorosłych, nienadającego się do leczenia chirurgicznego, ze względu na możliwą chorobowość związaną z leczeniem i (lub) zły wynik kosmetyczny. Rak podstawnokomórkowy jest rakiem skóry, który może powodować występowanie czerwonych, łuszczących się plam lub jednego lub kilku małych guzków, które łatwo krwawią i nie goją się.

Po nałożeniu substancja czynna leku Ameluz staje się substancją fotoaktywną, która gromadzi się w chorych komórkach. Naświetlanie odpowiednim światłem prowadzi do wytworzenia reaktywnych cząsteczek zawierających tlen, które działają przeciwko komórkom docelowym. Ten rodzaj terapii jest znany jako terapia fotodynamiczna.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ameluz

Kiedy nie stosować leku Ameluz

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na
 - kwas 5-aminolewulinowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
 - substancje fotoaktywne o nazwie porfiryny
 - soję lub orzeszki ziemne
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie wytwarzania barwnika czerwonych krwinek o nazwie **porfiria**,
- jeśli u pacjenta występują **inne choroby skóry wywoływane przez ekspozycję na światło** lub których stan uległ zaostrzeniu wskutek ekspozycji na światło

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ameluz należy omówić to z lekarzem.

- W bardzo rzadkich przypadkach terapia fotodynamiczna może zwiększyć ryzyko wystąpienia przemijającej utraty pamięci.
- Nie zaleca się stosowania leku Ameluz, jeśli pacjent stosuje leki immunosupresyjne.
- Należy unikać stosowania leku Ameluz
 - na zmiany krwawiące,
 - do oczu lub na błony śluzowe,
 - na obszary skóry dotknięte innymi chorobami lub z tatuażami, ponieważ może to utrudnić powodzenie i ocenę leczenia.
- Intensywne przygotowanie zmian chorobowych (np. chemiczne złuszczenie, a następnie laser ablacyjny) może prowadzić do nasilenia bólu podczas terapii fotodynamicznej.
- Przed leczeniem należy przerwać jakiegokolwiek formy terapii z zastosowaniem promieniowania UV.
- Należy unikać ekspozycji na słońce leczonych miejsc ze zmianami i otaczającej je skóry przez około 48 godzin po zastosowaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie występują zmiany o charakterze rógowacenia słonecznego i raka podstawnokomórkowego, z wyjątkiem bardzo rzadkich przypadków.

Inne leki i Ameluz

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leków, które nasilają reakcje alergiczne lub inne szkodliwe reakcje po ekspozycji na światło, takich jak

- **ziele dziurawca** lub jego preparaty: leki stosowane w leczeniu depresji
- **gryzeofulwina**: lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- **leki zwiększające wydalanie wody** przez nerki zawierające substancje czynne, których nazwy, w większości przypadków, kończą się na „-tiazyd” lub „-tyzyd”, takie jak hydrochlorotiazyd
- niektóre **leki stosowane w leczeniu cukrzycy**, takie jak glibenklamid, glimepiryd
- **leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, nudności lub wymiotów** zawierające substancje czynne, których nazwa w większości przypadków kończą się na „-azyna”, takie jak fenotiazyna
- **leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych** zawierające substancje czynne, których nazwy zaczynają się od „sulfa-” lub kończą się na „-oksacylina” lub „-cyklina”, takie jak tetracyklina

Ciąża i karmienie piersią

Lek Ameluz nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży z uwagi na niewystarczającą wiedzę. Należy przerwać karmienie piersią na 12 godzin po nałożeniu leku Ameluz.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ameluz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Ameluz zawiera

- 2,4 mg benzoesu sodu (E211) w każdy gramie żelu. Benzoesan sodu może powodować miejscowe podrażnienie.
- fosfatydylocholinę z nasion soi: jeśli u pacjenta występuje alergia na orzechy ziemne lub soję nie należy stosować leku.

3. Jak stosować lek Ameluz

Żel Ameluz stosuje się wyłącznie na skórę. Zabieg polega na zastosowaniu produktu leczniczego Ameluz i ekspozycji na światło. Sesja terapeutyczna może być stosowana na pojedyncze i mnogie zmiany lub na całe obszary poddawane leczeniu. Źródłem naświetlania podczas leczenia zmian lub obszarów rogowacenia słonecznego może być światło dzienne (naturalne lub sztuczne) lub specjalna lampa z czerwonym światłem. Lekarz zdecyduje, które leczenie zastosować w zależności od zmian. Źródłem naświetlania podczas terapii fotodynamicznej rogowacenia słonecznego w obszarze skóry tułowia, szyi lub kończyn i raka podstawnokomórkowego powinna być zawsze lampa z czerwonym światłem.

Leczenie zmian lub obszarów rogowacenia słonecznego i raka podstawnokomórkowego z użyciem lampy z czerwonym światłem

Stosowanie produktu leczniczego Ameluz z lampą emitującą czerwone światło wymaga specjalnego sprzętu i wiedzy w zakresie terapii fotodynamicznej. Dlatego leczenie to odbywa się w gabinecie lekarskim.

Przygotowanie zmian

Obszar zastosowania należy przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem w celu odłuszczenia skóry. Należy ostrożnie usunąć łuski i strupy. Powierzchnie wszystkich zmian delikatnie zetrzeć, aby były chropowate, zachowując ostrożność, aby nie wywołać krwawienia.

Nakładanie żelu

Żel Ameluz nakłada się tak, aby pokryć całe zmiany lub całe obszary i do około 5 mm otaczającej je skóry warstwą o grubości około 1 mm, opuszkami palców, zabezpieczonymi rękawicami lub za pomocą szpательki.

Należy zachować odstęp co najmniej 1 cm do oczu i błon śluzowych. W razie takiego kontaktu należy obmyć okolice wodą.

Żel pozostawia się do wyschnięcia na około 10 minut, a następnie na leczonej okolicy nakłada się lekko uciskający opatrunek. Po 3 godzinach opatrunek usuwa się, a pozostały żel wyciera.

Naświetlanie przy użyciu lampy z czerwonym światłem

Bezpośrednio po oczyszczeniu cała leczona powierzchnia jest naświetlana za pomocą źródła światła czerwonego. Skuteczność i działania niepożądane, takie jak przemijający ból i rumień, zależą od zastosowanego źródła światła. Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny powinni przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących bezpieczeństwa załączonych do źródła światła używanego podczas terapii. W czasie naświetlania wszyscy powinni mieć założone odpowiednie okulary ochronne. Nie ma potrzeby zabezpieczania zdrowej nieleczonej skóry.

Leczenie zmian i obszarów rogowacenia słonecznego na twarzy i skórze głowy z wykorzystaniem światła dziennego

Uwagi przed rozpoczęciem leczenia

Stosować leczenie naturalnym światłem dziennym jedynie w przypadku pogody korzystnej do wygodnego przebywania na zewnątrz przez okres dwóch godzin (przy temperaturze > 10 °C). Jeśli pogoda jest lub może stać się deszczowa, nie należy przeprowadzać leczenia naturalnym światłem dziennym.

Przygotowanie zmian

Nałożyć filtr przeciwsłoneczny 15 minut przed leczeniem zmian w celu ochrony skóry poddanej oddziaływaniu promieniowania słonecznego. Stosować tylko produkty z chemicznymi filtrami przeciwsłonecznymi i współczynnikami ochrony przeciwsłonecznej 30 lub większym. Nie stosować produktów z fizycznymi filtrami przeciwsłonecznymi, takimi jak dwutlenek tytanu lub tlenek cynku, ponieważ hamują one absorpcję światła i z tego względu mogą zmniejszyć skuteczność.

Obszar zastosowania następnie przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem w celu odłuszczenia

skóry. Ostrożnie usunąć łuski i strupy. Powierzchnie wszystkich zmian delikatnie zetrzeć, aby były chropowate. Zachować ostrożność, aby nie wywołać krwawienia.

Nakładanie żelu

Nałożyć lek Ameluz tak, aby pokryć cienką warstwą całe zmiany lub obszary i do około 5 mm otaczającej je skóry opuszkami palców zabezpieczonymi rękawicami lub za pomocą szpatałki. Unikać kontaktu z oczami i błonami śluzowymi zachowując odstęp co najmniej 1 cm. W razie takiego kontaktu, miejsca te należy obmyć wodą.

Nie jest konieczne zakładanie światłoszczelnego opatrunku. Nie ścierać żelu w trakcie całej sesji leczenia z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego.

Naświetlanie z wykorzystaniem naturalnego światła dziennego w leczeniu rogowacenia słonecznego

W razie korzystnych warunków atmosferycznych (patrz wyżej; Uwagi przed rozpoczęciem leczenia) pacjent powinien wyjść na zewnątrz w ciągu 30 minut po nałożeniu żelu i pozostać w pełnym świetle dziennym przez 2 kolejne godziny. Przebywanie w cieniu w czasie upałów jest dopuszczalne.

Przerwanie czasu pobytu na zewnątrz należy skompensować dłuższym czasem naświetlania. Po dwóch godzinach ekspozycji na światło zmyć pozostałości żelu.

Leczenie zmian chorobowych i powierzchni rogowacenia naskórka twarzy i skóry głowy za pomocą lampy emitującej sztuczne światło dzienne

Stosowanie produktu leczniczego Ameluz z lampą emitującą sztuczne światło dzienne wymaga specjalnego sprzętu i wiedzy w zakresie terapii fotodynamicznej. Dlatego leczenie to odbywa się w gabinecie lekarskim.

Przygotowanie zmian

Obszar nakładania jest przecierany bawełnianym wacikiem nasączonym alkoholem, aby odłuszczyć skórę. Złuszczone skóra i strupy są starannie usuwane, a wszystkie powierzchnie zmian są delikatnie przecierane, aby stały się szorstkie. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć krwawienia w wyniku skaleczeń.

Zastosowanie żelu

Cienka warstwa leku Ameluz jest nakładana na całe zmiany lub powierzchnie i około 5 mm otaczającego obszaru za pomocą palców w rękawiczkach ochronnych lub szpatałki. Należy zachować odległość co najmniej jednego cm od oczu i błon śluzowych. Spłukać wodą w przypadku takiego kontaktu.

Inkubacja i naświetlanie przy użyciu lampy emitującej sztuczne światło dzienne

Po zastosowaniu całkowite leczenie (obejmujące inkubację i naświetlanie) powinno wynosić 2 godzin i nie powinno przekraczać 2,5 godziny. Jednak naświetlanie powinno rozpocząć się w ciągu 0,5-1 godziny od nałożenia żelu. Podczas inkubacji nie jest konieczny opatrunek okluzyjny. Może być stosowany opcjonalnie, ale należy go usunąć najpóźniej przed naświetlaniem. Zarówno pacjenci, jak i pracownicy służby zdrowia powinni stosować się do wszelkich instrukcji bezpieczeństwa dostarczonych ze źródłem światła używanym podczas terapii. Nie ma potrzeby ochrony zdrowej, nieleczzonej skóry. Po ekspozycji na światło pozostały żel jest ścierany.

Liczba zabiegów

- W leczeniu zmian i obszarów rogowacenia słonecznego należy zastosować jedną sesję.
- W leczeniu raka podstawnokomórkowego należy zastosować dwie sesje w odstępie około jednego tygodnia między sesjami.

Leczone zmiany należy ocenić po trzech miesiącach od terapii. Lekarz zadecyduje, na ile skutecznie zareagowała każda zmiana skórna, i w tym czasie może być konieczne powtórzenie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane w miejscu nałożenia żelu występują u około 9 na 10 pacjentów i wskazują, że chore komórki odpowiadają na leczenie.

Zwykle działania niepożądane mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i typowo pojawiają się podczas naświetlania lub po 1–4 dniach. Jednak w niektórych przypadkach mogą utrzymywać się przez 1-2 tygodnie lub nawet dłużej. W rzadkich przypadkach ze względu na działania niepożądane, np. ból, może być konieczne przerwanie lub zaprzestanie naświetlania. Po dłuższym czasie, leczenie produktem Ameluz często prowadzi do trwałej poprawy parametrów jakości skóry.

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały zgłoszone w związku ze stosowaniem leku Ameluz z użyciem lampy z czerwonym światłem. Badanie leku Ameluz z wykorzystaniem naturalnego lub sztucznego światła dziennego wykazało podobne rodzaje działań niepożądanych, jednak szczególnie w przypadku bólu, o mniejszym nasileniu. Niektóre reakcje w miejscu nałożenia żelu obserwowano przed użyciem światła.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10

- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - zaczerwienienie skóry
 - ból (w tym pieczenie)
 - podrażnienie
 - swędzenie
 - obrzęk tkanek wywołany przez nadmiar płynów
 - strup
 - złuszczenie się skóry
 - twardnienie
 - zaburzenia czucia, takie jak kłucie, mrowienie lub drętwienie

Często: mogą wystąpić u od 1 do 10 pacjentów

- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - pęcherzyki
 - wydzielina
 - otarcia
 - inna reakcja
 - uczucie dyskomfortu
 - zwiększona wrażliwość na ból
 - krwawienie
 - ocieplenie
- bóle głowy

Niezbyt często: mogą wystąpić u od 1 do 100 pacjentów

- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - zmiana zabarwienia skóry
 - pęcherzyki
 - owrzodzenie
 - obrzęk
 - zapalenie
 - wyprysk z krostami
 - reakcja alergiczna¹
- pęcherz
- suchość skóry
- obrzęk powiek wywołany przez nadmiar płynów, niewyraźne widzenie lub zaburzenia widzenia
- nieprzyjemne, nieprawidłowe odczuwanie dotyku
- dreszcze

- uczucie gorąca, gorączka, uderzenia gorąca
- przemijająca utrata pamięci¹
- ból
- nerwowość
- wydzielina z rany
- zmęczenie
- wysypka, czerwone lub fioletowe plamy na ciele
- owrzodzenie
- obrzęk
- uczucie napięcia skóry

¹ Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ameluz

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubce i opakowaniu tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Przechowywać tubka szczelnie zamknięte po pierwszym otwarciu. Otwarte tuby należy wyrzucić po 4 miesiącach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ameluz

- Substancją czynną leku jest kwas 5-aminolewulinowy.
1 g leku Ameluz zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego (w postaci chlorowodoru).
- Ponadto lek zawiera:
disodu fosforan dwuwodny, alkohol izopropylowy, polisorbát 80, wodę oczyszczoną, sodu benzoosan (E211), sodu diwodorofosforan dwuwodny, fosfatydylocholinę z nasion soi, triglicerydy średniołańcuchowe, gumę ksantanową. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Ameluz i co zawiera opakowanie

Lek Ameluz ma postać białego do żółtawego żelu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną tubkę aluminiową z 2 g żelu zamkniętą polietylenową zakrętką.

Podmiot odpowiedzialny

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Niemcy

Tel: +49 214 87632 66, Faks: +49 214 87632 90

E-mail: ameluz@biofrontera.com

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.emea.europa.eu>.