

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

Jeden gram żelu zawiera 2,4 mg benzoesu sodu (E211), 3,0 mg fosfatydylocholiny z nasion soi i 10,0 mg glikolu propylenowego.

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 rogowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego na skórze twarzy i głowy (stopień 1 i 2 w skali Olsena; patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ameluz można stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza, pielęgniarki lub innych pracowników opieki zdrowotnej posiadających doświadczenie w stosowaniu terapii fotodynamicznej.

Dawkowanie u osób dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Jedna sesja terapii fotodynamicznej może być zastosowana w przypadku zmian pojedynczych lub mnogich. Zmiany rogowacenia słonecznego należy ocenić po trzech miesiącach od zastosowania leczenia. W przypadku zmian, które nie odpowiedziały na leczenie lub odpowiedziały jedynie częściowo, należy zastosować drugą sesję terapii fotodynamicznej. Zmiany wraz z około 5 mm otaczającej je skóry należy pokryć warstwą żelu o grubości około 1 mm. Cały obszar leczenia 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. Dawkę światła określa się na podstawie czynników takich jak: 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.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Przygotowanie zmian: przed nałożeniem żelu Ameluz należy dokładnie usunąć łuski i strupy. Dodatkowo należy delikatnie zetrzeć powierzchnię wszystkich zmian, aby była chropowata. Należy zachować

ostrożność, aby nie doprowadzić do krwawienia. Następnie wszystkie zmiany należy ostrożnie wytrzeć wacikiem nasączonym etanolem lub izopropanolem w celu odtłuszczenia skóry.

Nakładanie żelu: żel Ameluz należy rozprowadzić na całej powierzchni zmian opuszkami palców zabezpieczonymi rękawicami lub za pomocą szpatułki. Można nałożyć żel na zdrową skórę wokół zmian, ale należy unikać aplikacji w okolicy oczu, nozdrzy, ust, uszu i błony śluzowej (należy zachować odległość 1 cm). Należy unikać bezpośredniego kontaktu żelu Ameluz z oczami lub błoną śluzową. W razie przypadkowego kontaktu zaleca się przemyć wodą. Żel należy 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.

Naświetlanie: bezpośrednio po oczyszczeniu zmian całą leczoną powierzchnię naświetla się za pomocą źródła światła czerwonego. Podczas naświetlania lampę należy umocować w pewnej odległości od powierzchni skóry jak wskazano w podręczniku użytkownika. 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).

Każdą lampę należy używać zgodnie z podręcznikiem użytkownika. Należy stosować wyłącznie lampy oznaczone certyfikatem CE, wyposażone w niezbędne filtry i (lub) zwierciadła odbijające w celu ograniczenia do minimum ekspozycji na promieniowanie cieplne, światło niebieskie 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 załączonych do używanego źródła światła. W czasie naświetlania pacjent i personel medyczny powinni mieć założone odpowiednie okulary ochronne. Nie ma potrzeby ochrony zdrowej, nieleczzonej skóry otaczającej leczone zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, porfiryny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Porfiria.
- Rozpoznane fotodermatozy o różnej etiologii i częstotliwości 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 toczень rumieniowy i pęcherzyca rumieniowata.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Ameluz u pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia lub u pacjentów z zaburzeniami odporności.
- Z uwagi na brak doświadczenia dotyczącego leczenia raka podstawnokomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i choroby Bowena w przypadku tych schorzeń nie należy stosować tego produktu leczniczego.
- Brak doświadczenia w leczeniu ciężkich zmian rogowacenia słonecznego oraz zmian zabarwionych lub mocno naciekających.
- Produktu Ameluz nie należy stosować na zmiany krwawiące.

- Brak doświadczenia w leczeniu zmian rogowacenia słonecznego u pacjentów z ciemnobrązową lub czarną skórą (wrażliwość skóry na światło słoneczne typu V lub VI w skali Fitzpatricka).
- Powodzenie i ocena leczenia mogą być słabsze, jeśli na leczonym obszarze występują zmiany chorobowe (stan zapalny skóry, umiejscowione zakażenie, łuszczyca, egzema i łagodne lub złośliwe nowotwory skóry), a także tatuaże. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu w takich sytuacjach.
- 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. Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi do stosowania miejscowego.
- 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.
- Produkt Ameluz zawiera fosfatydylocholinę z nasion soi i nie należy go stosować u pacjentów z rozpoznaną alergią na orzechy ziemne lub soję. Substancja pomocnicza benzoesan sodu może wywoływać łagodne podrażnienia skóry, oczu i błon śluzowych. Glikol propylenowy może wywoływać podrażnienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Ameluz po nałożeniu miejscowym nie zwiększa poziomu kwasu 5-aminolewulinowego ani protoporfiryny IX w osoczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania kwasu 5-aminolewulinowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności nie zaleca się stosowania żelu Ameluz w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących leków antykoncepcyjnych.

Nie wiadomo, czy kwas 5-aminolewulinowy przenika do mleka ludzi i zwierząt. Jako środek ostrożności zaleca się przerwanie karmienia piersią na okres 12 godzin po nałożeniu produktu Ameluz.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt Ameluz, u około 90% pacjentów 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 większego stopnia usunięciem zmian za pomocą lamp o wąskim spektrum (patrz punkt 5.1). 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. W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą wymagać przerwania lub zaprzestania naświetlania.

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u 357 pacjentów leczonych żelem Ameluz w trakcie badań klinicznych. 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 ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), 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.

Klasyfikacja układ/narząd	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: wysypka krostkowa
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: zaburzenia czucia
Zaburzenia oka	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: obrzęk powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	W miejscu nałożenia żelu: uczucie napięcia skóry
	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: suchość skóry, wybroczyny, nadmierne rogowacenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu nałożenia żelu: podrażnienie, rumień, ból, świąd, obrzęk, złuszczenie, strup, stwardnienie
	Często	W miejscu nałożenia żelu: pęcherzyki, zaburzenia czucia, przeculica bólowa, nadżerki, ocieplenie
	Niezbyt często	W miejscu nałożenia żelu: krwawienie, uczucie dyskomfortu, wydzielina, odbarwienie, owrzodzenie
		Poza miejscem nałożenia żelu: dreszcze, uczucie gorąca, gorączka, ból
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Wydzielina z rany

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: lek przeciwnowotworowy, środki uczulające stosowane w terapii fotodynamicznej/naświetlaniu, kod ATC: L01XD04.

Mechanizm działania

Po nałożeniu miejscowym kwasu 5-aminolewulinowego substancja jest metabolizowana do protoporfiryny IX, składnika fotoaktywnego, który gromadzi się wewnątrz komórek w leczonych zmianach rogowacenia słonecznego. Protoporfiryna IX jest aktywowana przez naświetlanie światłem czerwonym 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.

Dane kliniczne

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Ameluz oceniono u 357 pacjentów włączonych do badań klinicznych. W III fazie badań klinicznych wszyscy pacjenci mieli od 4 do 8 zmian rogowacenia słonecznego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego na skórze twarzy i (lub) głowy. Przygotowanie miejsca nałożenia i czas trwania inkubacji były zgodne z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2. W przypadku niepełnego ustąpienia zmian po 12 tygodniach po pierwszej terapii zmiany były leczone po raz drugi w identyczny sposób.

W badaniu klinicznym z randomizacją, z ślepą próbą, z udziałem 571 pacjentów 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 (Aktilite 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%, 95% przedział ufności: 5,9; ∞) i placebo (17,1%, 95% przedział ufności: 51,2; 71,0). Odsetki całkowitego usunięcia zmian były wyższe 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:

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 niższa 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 z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 122 pacjentów. Stosowano albo źródło światła czerwonego o wąskim spektrum o długości fal około 630 nm i dawką światła 37 J/cm² (lampa Aklilite 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). Pierwszorzędownym 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.

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 odsetki usunięcia zmian były wyższe 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 wyższe (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.

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
I	łagodny	płaskie, różowe plamki bez oznak nadmiernego rogowacenia lub rumienia, łagodnie wyczuwalne palpacyjnie, zmiany rogowacenia słonecznego bardziej wyczuwalne niż widoczne
II	umiarkowany	różowe do czerwonych grudki i płytki rumieniowe o powierzchni nadmiernie rogowaciejącej, średniej grubości zmiany rogowacenia słonecznego łatwo widoczne i wyczuwalne
III	ciężki	bardzo grube i (lub) ewidentne zmiany rogowacenia słonecznego

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ameluz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rogowaceniu słonecznym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono badania *in vitro* z zastosowaniem produktu Ameluz zawierającego kwas 5-aminolewulinowy znakowany 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.

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 podwyższenia poziomu żadnej z tych substancji po podaniu leku w stosunku do naturalnie występujących poziomów przed podaniem leku, co wskazuje na brak istotnego wchłaniania ogólnoustrojowego po nałożeniu miejscowym.

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
Glikol propylenowy
Benzoesan sodu (E211)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tubka aluminiowa wewnątrz lakierowana epoksyfenolem z kapsłem 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

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Cały nieużyty żel należy usunąć.

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
Email: ameluz@biofrontera.com

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

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

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 DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, został zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją planu zarządzania ryzykiem (ang. RMP, Risk Management Plan) przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
 - w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
 - na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **ZOBOWIĄZANIE DO PODJĘCIA ODPOWIEDNICH ŚRODKÓW W OKRESIE PO DOPUSZCZENIU PRODUKTU DO OBROTU**

Nie dotyczy.

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 żelu zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Żel 2 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania na skórę. Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**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. Nie zamrażać.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Ameluz 78 mg/g, żel Kwas 5-aminolewulinowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którekolwiek z działań niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK AMELUZ I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Ameluz jest stosowany w **leczeniu** lekko wyczuwalnych do umiarkowanie grubych **zmian rogowacenia słonecznego** na skórze twarzy i głowy. Są to pewne zmiany w zewnętrznej warstwie skóry, które mogą doprowadzić do rozwoju raka skóry.

Po nałożeniu substancja czynna leku Ameluz staje się substancją fotoaktywną, która gromadzi się w chorych komórkach. Naświetlanie odpowiednim światłem czerwonym prowadzi do wytworzenia reaktywnych cząsteczek zawierających tlen, które działają przeciwko komórkom docelowym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AMELUZ

Kiedy nie stosować leku Ameluz

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwości) na:
 - kwas 5-aminolewulinowy,
 - substancje fotoaktywne o nazwie porfiryny,
 - olej sojowy,
 - lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- 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.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Ameluz

Przed leczeniem należy przerwać jakiekolwiek 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.

Powodzenie i ocena leczenia mogą być słabsze, jeśli w **leczzonej okolicy skóry** występują także:

- stan zapalny, zakażenie, zmiany łuszczykowe lub nowotworowe,
- tatuaże.

Dzieci poniżej 18 roku życia

U dzieci i młodzieży nie występują zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach wydawanych bez recepty.

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”
- 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”
- **leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych** zawierające substancje czynne, których nazwy zaczynają się od „sulfa-” lub kończą się na „-oksacylina” lub „-cyklina”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Ameluz w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, z uwagi na niedostateczną wiedzę na temat leku.

Karmienie piersią należy przerwać na 12 godzin po nałożeniu żelu Ameluz.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku Ameluz

Lek zawiera:

- benzoesan sodu: środek łagodnie podrażniający skórę, oczy i błony śluzowe;
- fosfatydylocholinę z nasion soi: jeśli u pacjenta występuje alergia na orzechy ziemne lub soję nie należy stosować leku;
- glikol propylenowy: może wywoływać podrażnienie skóry.

3. JAK STOSOWAĆ LEK AMELUZ

Lek Ameluz **jest nakładany wyłącznie przez pracowników opieki zdrowotnej**. Sesja terapeutyczna może być stosowana na pojedyncze i mnogie zmiany. Każda tubka jest przeznaczona do jednokrotnego użycia w czasie jednej sesji terapeutycznej.

Przez zastosowaniem

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

Następnie wszystkie zmiany przetrzeć wacikiem nasączonym etanolem lub izopropanolem w celu odtłuszczenia skóry.

Zwykle stosowana dawka

Żel Ameluz nakłada się tak, aby pokryć wszystkie zmiany i około 5 mm otaczającej je skóry warstwą o grubości około 1 mm.

Sposób stosowania

Żel Ameluz stosuje się wyłącznie na skórę. Należy unikać kontaktu z oczami, nozdrzami, jamą ustną, uszami, błoną śluzową oraz zmianami krwawiącymi. Należy zachować odstęp co najmniej 1 cm. W razie takiego kontaktu należy obmyć okolice wodą.

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

Po oczyszczeniu

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 nieleczzonej skóry.

Czas trwania leczenia

Leczone zmiany należy ocenić po trzech miesiącach od terapii. Jeśli nadal obecne są zmiany rogowacenia słonecznego, należy je ponownie poddać leczeniu w drugiej sesji terapii.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Ameluz 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.

Zazwyczaj 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 może być konieczne przerwanie lub zaprzestanie naświetlania.

Działania niepożądane mogą pojawiać się z następującą częstością:

Bardzo często, występują u więcej niż 1 pacjenta na 10

- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - twardnienie
 - podrażnienie
 - swędzenie
 - ból
 - złuszczenie się skóry, strup
 - zaczerwienienie skóry
 - obrzęk tkanek wywołany przez nadmiar płynów

Często, występują u od 1 do 10 pacjentów na 100

- bóle głowy
- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - zaburzenia czucia, takie jak kłucie, mrowienie lub drętwienie
 - napięcie skóry
 - otarcia

- zwiększona wrażliwość na ból
- pęcherzyki
- ocieplenie

Niezbyt często, występują u od 1 do 10 pacjentów na 1000

- reakcje w miejscu nałożenia żelu
 - krwawienie, wydzielina
 - zmiana zabarwienia skóry, suchość skóry
 - zgrubienie najbardziej zewnętrznej warstwy skóry
 - uczucie dyskomfortu
 - owrzodzenie
 - czerwone lub fioletowe plamy na ciele
 - nieprzyjemne, nieprawidłowe odczuwanie dotyku
 - obrzęk powiek wywołany przez nadmiar płynów
 - wysypka krostkowa
- dreszcze
- uczucie gorąca, gorączka
- ból
- nerwowość
- wydzielina z rany

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AMELUZ

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Ameluz

- Substancją czynną leku jest kwas 5-aminolewulinowy (w postaci chlorowodorku).
1 g leku Ameluz zawiera 78 mg kwasu 5-aminolewulinowego.
- Ponadto lek zawiera:
disodu fosforan dwuwodny, alkohol izopropylowy, polisorbat 80, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, benzoesan sodu, sodu diwodorofosforan dwuwodny, fosfatydylocholinę z nasion soi, triglicerydy średniołańcuchowe, gumę ksantanową.

Jak wygląda lek Ameluz i co zawiera opakowanie

Lek Ameluz ma postać białego do żółtawego żelu.

Każda tubka aluminiowa zawiera 2 g żelu i ma zakrętkę polietylenową.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

BG, CZ, DE, EE, EL, FR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, HU, MT, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, UK,

Biofrontera Pharma GmbH,

Германия / Německo / Deutschland / Saksamaa / Γερμανία / Allemagne / Germany / Þýskaland /
Germania / Vācija / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja / Niemcy / Alemanha / Nemčija / Nemecko /
Saksa / Tyskland,

Тел. / Tel / Τηλ / Tél / Simi / Tel. / Puh: +49 214 87632 66, ameluz@biofrontera.com

BE Bipharma N.V., België/Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

DK Desitin Pharma A/S, Danmark, Tlf.: +45 33730073, desitin@desitin.dk

ES Allergan S.A., España, Tel: +34 91 8076130

LU Bipharma N.V., Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

NL Bipharma B.V., Nederland, Tel.: +31 36 527 8000, bph@bipharma.com

NO Desitin Pharma AS, Norge, Tlf.: +47 671592 30, firmapost@desitin.no

SE Desitin Pharma AB, Sverige, Tel.: +46 312023 10, info@desitin.se

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.emea.europa.eu>