

## 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 i 10 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 (stopień 1 i 2 w skali Olsena; patrz punkt 5.1) i obszarów zagrożonych nowotworem u osób dorosłych.

Leczenie powierzchownego 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

Produkt Ameluz należy stosować pod nadzorem lekarza, pielęgniarki lub innej osoby należącej do fachowego personelu medycznego, posiadających doświadczenie w stosowaniu terapii fotodynamicznej.

#### Dawkowanie u osób dorosłych

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

*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 o powierzchni około 20 cm<sup>2</sup> opuszkami palców zabezpieczonymi rękawicami lub za pomocą szpatułki. Zmiany te lub całe obszary i do około 5 mm otaczającej je skóry, należy pokryć warstwą żelu o grubości około 1 mm. 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. 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.
- c) *Naświetlanie:* bezpośrednio 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/cm<sup>2</sup>, albo o szerszym i ciągłym spektrum o zakresie długości fal od 570 do 670 nm i dawką światła od 75 do 200 J/cm<sup>2</sup>. 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. 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). Patrz również punkt 6.6.

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 światła dziennego.

*Leczenie rogowacenia słonecznego i obszaru zagrożenia nowotworem z wykorzystaniem światła dziennego:*

- a) *Uwagi przed rozpoczęciem leczenia:* Leczenie 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 światłem dziennym.

- b) *Przygotowanie zmian:* 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. 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.
- c) *Nakładanie żelu:* Należy rozprowadzić cienką warstwę żelu Ameluz na powierzchni zmian lub na całych obszarach zagrożenia nowotworem opuszkami palców zabezpieczonymi rękawicami lub za pomocą szpatułki. Zmiany te lub całe obszary i do około 5 mm otaczającej je skóry należy pokryć warstwą żelu. Nie jest konieczne stosowanie opatrunku okluzyjnego. 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. W trakcie całej terapii fotodynamicznej światłem dziennym nie należy ścierać żelu.
- d) *Naświetlanie z wykorzystaniem światła dziennego w leczeniu rógowacenia słonecznego:* 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.

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.

### 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 tocień 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 benzoesan sodu może wywoływać łagodne podrażnienia skóry, oczu i błon śluzowych. Glikol propylenowy może wywoływać podrażnienia.

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 (stan zapalny skóry, umiejscowione zakażenie, łuszczyca, egzema i złośliwe nowotwory skóry), a także tatuaże. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu w takich sytuacjach.

#### 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 poziomu kwasu 5-aminolewulinowego ani protoporfiryny IX w osoczu.

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 o wąskim spektrum (patrz punkt 5.1). 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. W rzadkich przypadkach działań niepożądanych było konieczne przerwanie lub zaprzestanie naświetlania.

### 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 ( $\geq 1/10\ 000$  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.

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

<b>Klasyfikacja układ/narząd</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
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* <sup>1</sup> 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.

<sup>1</sup> 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **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, składnika fotoaktywnego, który gromadzi się wewnątrz komórek w leczonych zmianach rogowacenia słonecznego i raka podstawnkomórkowego. 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.

## 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 (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%, [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/cm<sup>2</sup> (lampa Aktelite 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/cm<sup>2</sup> (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.

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

ślepych 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 cm<sup>2</sup>. Stosowano źródło czerwonego światła o wąskim spektrum o długości fal około 635 nm i dawkę światła 37 J/cm<sup>2</sup> (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 umożliwiło 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
Hiperpigmentacja	Brak	41	76	30	62
	Łagodna	52	24	59	35
	Umiarkowana/ ciężka	7	0	11	4
Hipopigmentacja	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/cm<sup>2</sup> (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 światła dziennego w leczeniu rogowacenia słonecznego na skórze twarzy i głowy

Skuteczność produktu Ameluz w skojarzeniu z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem 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 światła dziennego. Każda strona twarzy/skóry głowy była leczona jednym z obydwu produktów. Terapię fotodynamiczną z wykorzystaniem 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 światło dzienne może być niewystarczające dla leczenia produktem Ameluz z wykorzystaniem światła dziennego w miesiącach zimowych. Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem 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 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 (terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem 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/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Pierwszorzędownym 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 podstawnkomórkowym	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 powierzchniowego/guzkowego raka podstawnkomórkowego)	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 podstawnokomórkowy 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 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.

## 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  
Glikol propylenowy  
Benzoesan sodu (E211)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Opakowanie zamknięte: 24 miesiące  
Po pierwszym otwarciu: 12 tygodni

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).  
Przechowywać tubka szczelnie zamknięte 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 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, nielezionej skóry otaczającej leczone zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego.

## **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](mailto: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 grudzień 2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 listopad 2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2022

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