

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ameluz gel 78 mg/g

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme (g) de gel contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

Excipients à effet notoire

Un gramme (g) de gel contient 2,4 mg de benzoate de sodium (E211), 3 mg de phosphatidylcholine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel de couleur blanche à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2; voir rubrique 5.1) et du champ de cancérisation chez les adultes.

Traitement du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire ne se prêtant pas à la chirurgie en raison d'une éventuelle morbidité liée au traitement et/ou d'un résultat esthétique peu satisfaisant chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez les adultes

Pour le traitement de la kératose actinique (KA) du visage ou du cuir chevelu, une séance de photothérapie dynamique (à la lumière du jour naturelle ou à l'aide d'une lampe à lumière rouge ou à lumière du jour artificielle) doit être administrée pour une seule ou plusieurs lésions, ou pour la totalité des champs de cancérisation (surfaces cutanées où plusieurs lésions de KA sont entourées d'une zone lésée actinique et induite par l'exposition solaire, dans un champ limité).

Pour le traitement de la kératose actinique (KA) dans la région du tronc, du cou ou des membres, une séance de photothérapie dynamique sous lumière rouge à spectre étroit doit être administrée. Les lésions de kératose actinique ou les champs doivent être évalués trois mois après le traitement. Les lésions ou champs traités qui n'ont pas entièrement disparus à 3 mois seront à nouveau traités.

Pour le traitement du carcinome basocellulaire, deux séances de photothérapie dynamique à l'aide d'une lampe à lumière rouge doivent être administrées pour une seule ou plusieurs lésions, avec un intervalle d'environ une semaine entre les séances. Les lésions de carcinome basocellulaire doivent être évaluées trois mois après le dernier traitement. Les lésions traitées qui n'ont pas entièrement disparues à 3 mois seront à nouveau traitées.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'Ameluz dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ameluz est destiné à un usage cutané.

Ameluz doit être administré sous la direction d'un médecin, d'un(e) infirmier/ère ou d'un autre professionnel de la santé expérimenté en photothérapie dynamique. Lorsque l'utilisation d'une lampe à lumière rouge ou à lumière du jour artificielle est requise, le traitement doit être réalisé par un professionnel de la santé.

Traitement de la KA, du champ de cancérisation et du carcinome basocellulaire à l'aide d'une lampe à lumière rouge :

- a) *Préparation des lésions* : avant l'administration d'Ameluz, toutes les lésions doivent être soigneusement essuyées à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'éthanol ou d'isopropanol afin de dégraisser la peau. Les squames et les croûtes doivent être soigneusement éliminées et toutes les surfaces des lésions doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner. Les lésions de carcinome basocellulaire nodulaire sont souvent recouvertes d'une couche épidermique de kératine intacte qui doit être retirée. La tumeur ainsi exposée doit être retirée en douceur. Il ne faut pas essayer d'exciser au-delà des marges tumorales.
- b) *Application du gel* : Ameluz doit être appliqué sur la surface de la lésion ou sur la totalité des champs de cancérisation et sur une zone d'environ 5 mm tout autour, en formant un film d'environ 1 mm d'épaisseur (surface d'environ 20 cm² par tube). Le gel doit être appliqué avec le bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule, et il convient de le laisser sécher pendant environ 10 minutes, avant de poser un pansement opaque à la lumière sur la zone traitée. Après 3 heures d'incubation, enlever le pansement et essuyer le gel restant. Le gel peut être administré sur la peau saine entourant les lésions. Éviter le contact direct d'Ameluz avec les yeux ou les muqueuses (respecter une distance de 1 cm). En cas de contact accidentel, il est recommandé de rincer la zone avec de l'eau.
- c) *Illumination* : après le nettoyage des lésions, la totalité de la zone à traiter sera illuminée à l'aide d'une source de lumière rouge, soit à spectre étroit autour de 630 nm et à une dose d'environ 37 J/cm², soit à spectre plus large et continu dans un intervalle de 570 à 670 nm, à une dose comprise entre 75 et 200 J/cm². Il est important de s'assurer que la bonne dose de lumière est administrée. La dose totale de lumière est déterminée par des facteurs tels que l'irradiance (ou équivalent), la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau, ainsi que la durée d'illumination. Ces facteurs varient selon le type de lampe. La dose de lumière délivrée doit être surveillée, si un détecteur adapté est disponible. Pendant l'illumination, la lampe doit être fixée à la distance de la surface de la peau indiquée dans le manuel d'utilisation. Voir également rubrique 6.6. Il est recommandé d'utiliser une lampe à spectre étroit pour obtenir des taux de disparition des lésions plus élevés. Un traitement symptomatique des réactions indésirables passagères au niveau du site d'application peut être envisagé. Un spectre plus large et continu peut être utilisé si les sources de lumière à spectre étroit ne sont pas tolérées (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Remarque : l'efficacité d'Ameluz pour le traitement de la KA dans les régions du tronc, du cou et des membres a été démontrée uniquement dans le cadre d'une photothérapie dynamique à spectre étroit. Pour ces régions du corps, aucune donnée n'est disponible concernant la photothérapie dynamique administrée à l'aide de lampes à spectre plus large ou à la lumière du jour naturelle ou artificielle.

Les lésions doivent être réévaluées après trois mois, date à laquelle toute lésion ou tout champ résiduel(le) peut être traité(e) une nouvelle fois. Il est recommandé de faire confirmer la réponse des lésions de carcinome basocellulaire par l'examen histologique d'une biopsie, si cela est jugé nécessaire. Par la suite, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique à long terme du carcinome basocellulaire, en incluant une étude histologique si besoin.

Traitement de la KA et du champ de cancérisation du visage et du cuir chevelu à la lumière du jour naturelle ou artificielle :

- a) *Considérations préalables au traitement : La photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle* doit être utilisée uniquement si les conditions permettent de rester confortablement en extérieur pendant deux heures (température > 10 °C). Si le temps est pluvieux, ou risque de le devenir, le traitement à la lumière du jour naturelle ne doit pas être utilisé.
Pour la photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle, une crème solaire doit être appliquée 15 min avant le traitement des lésions afin de protéger la peau exposée au soleil. Il convient d'utiliser une crème solaire contenant des filtres chimiques et disposant d'un facteur de protection solaire FPS de 30 ou plus. Les crèmes solaires contenant des filtres minéraux, de type oxyde de titane, oxyde de zinc, etc., ne doivent pas être utilisées car elles inhiberaient l'absorption de la lumière et pourraient donc réduire l'efficacité du traitement.
Pour la photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle, l'utilisation de crème solaire n'est pas nécessaire car les patients ne sont pas exposés au rayonnement ultraviolet lors de l'illumination.
- b) *Préparation des lésions* : avant l'administration d'Ameluz, toutes les lésions doivent être soigneusement essuyées à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'éthanol ou d'isopropanol afin de dégraisser la peau. Les squames et les croûtes doivent être minutieusement éliminées et toutes les surfaces des lésions doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner.
- c) *Application du gel* : une fine couche d'Ameluz doit être appliquée sur la surface de la lésion ou sur la totalité des champs de cancérisation et sur une zone d'environ 5 mm tout autour, du bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule. Il n'est pas nécessaire de poser un pansement occlusif durant l'incubation. Il est éventuellement possible d'en utiliser un en cas de photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle, mais il doit être retiré au plus tard avant l'illumination. Le gel peut être administré sur la peau saine entourant les lésions. Éviter le contact direct d'Ameluz avec les yeux ou les muqueuses (respecter une distance de 1 cm). En cas de contact accidentel, il est recommandé de rincer la zone avec de l'eau. Le gel ne doit pas être essuyé et doit rester en place pendant toute la durée de la photothérapie dynamique à la lumière du jour.
- d) *Incubation et illumination à la lumière du jour pour le traitement de la KA :*
Photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle :
Si les conditions sont adéquates (voir le point a, *Considérations préalables au traitement*), les patients doivent aller à l'extérieur dans les 30 minutes après l'application du gel et rester sous la lumière du jour en continu pendant 2 heures. Par temps chaud, il leur est possible de se mettre à l'abri, à l'ombre. En cas d'interruption du temps passé en extérieur, l'interruption devra être compensée par une prolongation de la durée d'illumination. Une fois l'exposition à la lumière terminée, le gel restant devra être retiré.
Photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle :
Pour assurer une synthèse suffisante de protoporphyrine IX (PpIX), la durée totale du traitement (incubation et illumination incluses) doit être de 2 heures et ne doit pas dépasser 2,5 heures. Cependant, l'illumination doit débuter dans un délai de 0,5 à 1 heure après l'application du gel afin d'éviter une accumulation excessive de PpIX, qui pourrait conduire à une sensation douloureuse accrue. La durée de l'illumination peut varier selon les caractéristiques (irradiance et spectre lumineux, par exemple) des dispositifs médicaux avec marquage CE utilisés pour la photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle. Les dispositifs doivent disposer d'un spectre de rayonnement continu ou intermittent couvrant un(e) ou plus des pics/bandes d'absorption de la PpIX dans l'intervalle de 400 à 750 nm. Tous les dispositifs de photothérapie à

la lumière du jour artificielle étudiés ayant une activité d'activation de la PpIX démontrée ont au minimum couvert le pic d'absorption de la PpIX dans le rouge à 631 nm environ. Pour garantir l'administration de la dose de lumière adéquate, les recommandations fournies dans le manuel d'utilisation du dispositif de photothérapie à la lumière du jour artificielle concernant la dose de lumière et les conditions d'illumination doivent être prises en considération. Cependant, la dose minimale appliquée à la surface des lésions ne doit pas être inférieure à 14 J/cm² environ. Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source lumineuse. Une fois l'exposition à la lumière terminée, le gel restant devra être retiré.

Les lésions doivent être réévaluées après trois mois, date à laquelle toute lésion ou tout champ résiduel(le) peut être traité(e) une nouvelle fois.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux porphyrines, au soja ou aux arachides ou à l'un des autres composants mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyrie.
- Photodermatoses connues de différentes pathologies et fréquences, par exemple des troubles métaboliques tels que l'acidourie, des troubles idiopathiques ou immunologiques comme une réaction polymorphe à la lumière, des troubles génétiques tels que xeroderma pigmentosum et des maladies accélérées ou aggravées par l'exposition à la lumière solaire, comme le lupus érythémateux ou le pemphigus érythémateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque d'amnésie globale transitoire (ou ictus amnésique)

Dans de très rares cas, la photothérapie dynamique peut être le facteur déclenchant d'une amnésie globale transitoire. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, il est possible que le stress et la douleur associés à la photothérapie dynamique augmentent le risque de développer une amnésie transitoire. En cas d'amnésie, la photothérapie dynamique doit être arrêtée immédiatement (voir rubrique 4.8).

Utilisation d'immunosuppresseurs

Comme la réponse inflammatoire est importante pour l'effet de la photothérapie, les patients qui prenaient un traitement immunosuppresseur n'ont pas été inclus dans les essais cliniques qui ont évalué l'efficacité et la sécurité d'Ameluz. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'Ameluz chez les patients prenant des immunosuppresseurs. Par conséquent, l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur n'est pas recommandée au cours du traitement par Ameluz.

Ameluz ne doit pas être utilisé sur des lésions hémorragiques

Toute hémorragie doit être arrêtée avant l'application du gel. Il n'y a pas d'expérience en matière d'utilisation d'Ameluz chez les patients présentant des défauts héréditaires ou acquis de la coagulation. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter toute hémorragie pendant la préparation de la lésion chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Risque d'irritation des membranes muqueuses et des yeux

Ameluz peut provoquer une irritation des membranes muqueuses ou des yeux. L'excipient benzoate de sodium peut être légèrement irritant pour la peau, les yeux et les membranes muqueuses.

Des précautions particulières doivent être prises pour éviter d'appliquer Ameluz sur les yeux ou les membranes muqueuses. En cas de contact accidentel, le site doit être rincé avec de l'eau.

Ameluz ne doit pas être utilisé sur les surfaces cutanées affectées par d'autres maladies ou porteuses de tatouages.

Le succès et l'évaluation du traitement peuvent être compromis si la zone traitée est le siège de maladies de la peau (par exemple, inflammation de la peau, infection localisée, psoriasis, eczéma et cancers cutanés malins autres que ceux inclus dans les indications) ou porte des tatouages. Il n'y a pas d'expérience concernant ces situations.

La préparation intensive des lésions pourrait amplifier la douleur

Certains protocoles de préparation intensive des lésions (peeling chimique suivi d'un traitement par laser ablatif, par exemple) pourraient augmenter la fréquence et l'intensité des sensations douloureuses au cours de la photothérapie dynamique. Cet effet a été noté dans le cadre de la photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle mais doit également être pris en considération en cas de photothérapie dynamique à la lumière rouge ou à la lumière du jour naturelle.

Augmentation transitoire de la phototoxicité avec Ameluz

Toute thérapie aux UV doit être arrêtée avant le traitement. Par précaution générale, l'exposition au soleil des sites de lésions traités et de la zone cutanée qui les entoure doit être évitée pendant environ 48 heures après le traitement. L'utilisation concomitante de médicaments ayant un potentiel phototoxique ou photo-allergique connu, comme le millepertuis, la griséofulvine, les diurétiques thiazidiques, sulfonurés, phénothiazines, sulfonamides, quinolones et tétracyclines peuvent intensifier la réaction phototoxique à la photothérapie dynamique.

Risque de réaction allergique

Ameluz contient de la phosphatidylcholine de soja et ne doit pas être appliqué aux patients présentant une allergie connue à l'arachide et au soja (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ameluz n'induit pas d'augmentation significative des taux plasmatiques naturels d'acide 5-aminolévulinique ou de protoporphyrine IX, après une application topique (voir rubrique 5.2). Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'acide 5-aminolévulinique chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ameluz pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si l'acide 5-aminolévulinique ou ses les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après le traitement avec Ameluz.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'acide 5-aminolévulinique sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ameluz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques menées avec Ameluz, des réactions cutanées locales au niveau du site d'application ont été observées chez la plupart des sujets traités pour une kératose actinique et pour un carcinome basocellulaire. De telles réactions sont à attendre du fait que le principe thérapeutique de la photothérapie dynamique est fondé sur les effets phototoxiques de la protoporphyrine IX, qui est synthétisée à partir du principe actif acide 5-aminolévulinique.

Les signes et symptômes les plus fréquents sont une irritation au niveau du site d'application, un érythème, de la douleur et un oedème. L'intensité de ces effets dépend du type d'illumination utilisé pour la photothérapie dynamique. Les effets amplifiés sont corrélés aux taux de disparition des lésions plus élevés des lampes à lumière rouge à spectre étroit (voir rubrique 5.1). Dans de rares cas, les réactions indésirables (douleur, par exemple) ont nécessité l'interruption ou l'arrêt de l'illumination. L'étude d'Ameluz utilisée avec la lumière du jour naturelle et artificielle a montré que les effets indésirables étaient de types similaires. Cependant, l'intensité de certains effets indésirables, en particulier la douleur, a été plus faible lorsqu'Ameluz a été utilisé en association avec une photothérapie dynamique à la lumière du jour.

La plupart des réactions indésirables surviennent pendant l'illumination ou peu de temps après. Les symptômes sont en général d'intensité légère ou modérée (évaluation par les investigateurs sur une échelle à 4 points) et durent entre 1 et 4 jours dans la majorité des cas ; cependant, ils peuvent parfois persister pendant 1 à 2 semaines, voire plus longtemps.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables chez les 624 sujets exposés à la photothérapie dynamique par Ameluz au cours des essais cliniques pivots est présentée dans le tableau ci-dessous. Tous ces effets indésirables étaient sans gravité. Le tableau mentionne également des effets indésirables graves signalés après la commercialisation du médicament. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables liés au produit rapportés chez les patients ayant fait l'objet d'une photothérapie dynamique par acide 5-aminolévulinique

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Au niveau du site d'application : pustules Hors site d'application : éruption pustuleuse
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Amnésie globale transitoire (y compris confusion et désorientation)*, dysesthésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Cedème des paupières, vision floue, altération visuelle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Bulle, peau sèche, pétéchie, tiraillements cutanés
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleur dorsale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au niveau du site d'application : érythème, douleur (y compris sensation de brûlure), irritation, prurit, œdème, croûte, exfoliation, induration, paresthésie
	Fréquent	Au niveau du site d'application : vésicules, écoulement, érosion, réaction, gêne, hyperalgésie, hémorragie, sensation de chaleur
	Peu fréquent	Au niveau du site d'application : décoloration, ulcère, tuméfaction, inflammation, eczéma infecté, hypersensibilité* ¹
Hors site d'application : frissons, sensation de chaleur, pyrexie, douleur, fatigue, ulcère, tuméfaction		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Sécrétion des plaies
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffées de chaleur

*Données obtenues après la commercialisation du médicament.

¹ Cette réaction se produit également avant l'illumination.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage à la suite d'une administration topique est improbable et aucun cas n'a été rapporté dans les études cliniques. Si Ameluz est ingéré accidentellement, une toxicité systémique est improbable. Il est néanmoins recommandé de rester à l'abri de la lumière solaire pendant 48 heures et sous observation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, sensibilisants utilisés dans la photothérapie dynamique/la radiothérapie, code ATC : L01XD04

Mécanisme d'action

Suite à une application topique d'acide 5-aminolévulinique (ALA), la substance est métabolisée en protoporphyrine IX (PpIX), un composé photo-actif qui s'accumule dans les espaces intracellulaires dans les lésions traitées. La PpIX est activée par illumination par la lumière d'une longueur d'onde et d'une énergie adaptées. En présence d'oxygène, il se forme des espèces d'oxygène réactif, qui endommagent les composants cellulaires et finissent par détruire les cellules cibles.

Lorsqu'Ameluz est utilisé avec un protocole de photothérapie dynamique à la lumière rouge, la PpIX s'accumule dans les espaces intracellulaires dans les cellules cibles au cours de l'incubation sous le pansement opaque à la lumière. L'illumination vient ensuite activer les porphyrines accumulées, entraînant une phototoxicité pour les cellules cibles exposées à la lumière.

Lorsqu'Ameluz est utilisé avec des protocoles de photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle ou artificielle, la PpIX est produite et activée en continu au sein des cellules cibles au cours de l'exposition à la lumière, générant un effet micro-phototoxique constant. L'application d'un pansement occlusif n'est pas nécessaire, mais il est éventuellement possible d'en utiliser un durant l'incubation en cas de photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle.

La photothérapie dynamique réalisée à l'aide de dispositifs émettant une lumière du jour artificielle a montré des résultats comparables à ceux obtenus avec la photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle. Les dispositifs de photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle peuvent avoir des caractéristiques variables en termes de spectre lumineux, d'irradiance et de durée d'illumination. L'analyse d'une sélection représentative de dispositifs de photothérapie à la lumière du jour artificielle (à savoir MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 et indoorLux[®]) a montré une activation suffisante de la PpIX avec tous les dispositifs testés.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de la kératose actinique (KA) et du champ de cancérisation :

L'efficacité et la sécurité d'Ameluz dans le traitement de la kératose actinique (KA) ont été évaluées chez 746 patients inclus dans des études cliniques. En phase clinique III, 486 patients au total ont été traités par Ameluz. Tous les patients présentaient au moins 4 lésions de kératose actinique légères à modérées. La préparation du site d'application et la durée d'incubation étaient conformes à la description figurant dans la rubrique 4.2. Si les lésions ou les champs de cancérisation n'avaient pas totalement disparu 12 semaines après le traitement initial, ils étaient traités une seconde fois selon le même protocole.

A) Photothérapie dynamique à l'aide de lumière rouge pour la KA du visage et du cuir chevelu

Dans l'étude ALA-AK-CT002, une étude randomisée, à l'insu de l'observateur, menée chez 571 patients atteints de KA et avec une période de suivi de 6 et de 12 mois, la photothérapie dynamique avec Ameluz a été testée pour démontrer sa non-infériorité à une crème dont la commercialisation est autorisée et contenant 16 % de méthylaminolévulinate (MAL, méthyl-[5-amino-4-oxopentanoate]) et sa supériorité par rapport à un placebo. La source de lumière rouge était soit une lampe à spectre lumineux étroit (Aktilite CL 128 ou Omnilux PDT), soit une lampe à spectre lumineux plus large et continu (Waldmann PDT 1200 L ou Hydrosun Photodyn 505 ou 750). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la disparition complète des lésions du patient 12 semaines après la dernière séance de photothérapie dynamique. Ameluz (78,2 %) s'est avéré d'une efficacité significativement supérieure à celle du MAL (64,2 %, [intervalle de confiance à 97,5 % : 5,9; ∞]) et à celle du placebo (17,1 %, [intervalle de confiance à 95 % : 51,2; 71,0]). Les taux de disparition complète des lésions étaient plus élevés pour Ameluz (90,4 %) que pour le MAL (83,2 %) et le placebo (37,1 %). Les taux de disparition des lésions et la tolérabilité dépendaient de la source de lumière utilisée. Le tableau ci-dessous présente l'efficacité et les réactions indésirables passagères, douleur et érythème, survenues au niveau du site d'application pendant la photothérapie dynamique avec différentes sources de lumière.

Tableau 2a : Efficacité et réactions indésirables (douleur transitoire et érythème) survenues au niveau du site d'application au cours de la séance de photothérapie dynamique avec différentes sources de lumière pour le traitement de la KA durant l'étude clinique ALA-AK-CT002

Source de lumière	Médicament	Disparition complète des lésions des patients (%)	Érythème au niveau du site d'application (%)			Douleur au niveau du site d'application (%)		
			léger	modéré	sévère	légère	modérée	sévère
Spectre étroit	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Spectre large	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

L'efficacité clinique a été réévaluée lors des visites de suivi à 6 et à 12 mois après la dernière séance de photothérapie dynamique. Les taux de récurrence après 12 mois étaient légèrement meilleurs pour Ameluz (41,6 %, [intervalle de confiance à 95 % : 34,4; 49,1]), par comparaison avec le MAL (44,8 %, [intervalle de confiance à 95 % : 36,8; 53,0]) et dépendaient du spectre lumineux utilisé pour l'illumination, en faveur des lampes à spectre étroit. Avant de prendre la décision de suivre un

traitement par photothérapie dynamique, il faut tenir compte du fait que la probabilité de disparition complète des lésions 12 mois après la dernière séance pour un sujet était de 53,1 % ou 47,2 % avec le traitement par Ameluz et de 40,8 % ou 36,3 % avec le traitement par le MAL, respectivement avec des lampes à spectre étroit ou tout type de lampes. La probabilité pour les patients du groupe Ameluz de n'avoir besoin que d'un traitement et de rester complètement guéris 12 mois après la photothérapie dynamique était de 32,3 %; celle des patients du groupe MAL était de 22,4 % en moyenne avec toutes les lampes.

Le résultat cosmétique évalué 12 semaines après la dernière séance de photothérapie dynamique (en excluant une somme des scores en ligne de base égale à zéro) a été jugé comme étant très bon ou bon chez une proportion de sujets de 43,1 % dans le groupe Ameluz, de 45,2 % dans le groupe MAL et de 36,4 % dans le groupe placebo, et peu satisfaisant ou insuffisant, respectivement chez 7,9 %, 8,1 % et 18,2 % des sujets.

Dans l'étude ALA-AK-CT003, Ameluz a également été comparé avec un traitement par un placebo dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, incluant 122 patients atteints de KA. La source de lumière rouge a fourni soit un spectre étroit autour de 630 nm à une dose de lumière de 37 J/cm² (Aktilite CL 128), soit un spectre plus large et continu entre 570 et 670 nm à une dose de lumière de 170 J/cm² (Photodyn 750). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la disparition complète des lésions du patient à 12 semaines après la dernière séance de photothérapie dynamique. La photothérapie dynamique avec Ameluz (66,3 %) était significativement plus efficace qu'avec le placebo (12,5%, $p < 0,0001$). Le taux de disparition complète des lésions était plus élevé pour Ameluz (81,1 %) par comparaison avec le placebo (20,9 %). Les taux de disparition complète des lésions et la tolérabilité dépendaient de la source d'illumination, en faveur de la source de lumière à spectre étroit. L'efficacité clinique se maintenait pendant les périodes de suivi de 6 et de 12 mois après la dernière séance de photothérapie dynamique. Avant de prendre la décision de suivre un traitement par photothérapie dynamique, il faut tenir compte du fait que la probabilité de disparition complète des lésions 12 mois après la dernière séance pour un sujet était de 67,5 % ou 46,8 % avec le traitement par Ameluz, respectivement avec des lampes à spectre étroit ou tout type de lampes. La probabilité de n'avoir besoin que d'une séance de traitement avec Ameluz et de rester complètement guéri 12 mois plus tard était de 34,5 % en moyenne avec toutes les lampes.

Tableau 2b : Efficacité et réactions indésirables (douleur transitoire et érythème) survenues au niveau du site d'application au cours de la séance de photothérapie dynamique avec différentes sources de lumière pour le traitement de la KA durant l'étude clinique ALA-AK-CT003

Source de lumière	Médicament	Disparition complète des lésions des patients (%)	Érythème au niveau du site d'application (%)			Douleur au niveau du site d'application (%)		
			léger	modéré	sévère	légère	modérée	sévère
Spectre étroit	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Spectre large	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Dans les deux études portant sur la KA, ALA-AK-CT002 et CT003, les taux de guérison étaient plus élevés après une illumination par des appareils à lumière à spectre étroit, mais l'incidence et l'intensité des troubles au site d'administration (par exemple douleur passagère, érythème) étaient plus importantes chez les patients soumis à une illumination par ces appareils (voir tableaux ci-dessus et rubrique 4.8).

Le résultat cosmétique a été évalué comme étant : très bon ou bon chez une proportion de sujets de 47,6 % dans le groupe Ameluz, contre 25,0 % dans le groupe placebo. Le résultat cosmétique a été jugé peu satisfaisant ou insuffisant chez 3,8 % des sujets du groupe Ameluz et chez 22,5 % des sujets du groupe placebo.

La cancérisation en champ se caractérise par une zone cutanée présentant de nombreuses lésions de KA et par une probable atteinte actinique sous-jacente ou environnante (concept connu sous le nom de

cancérogène ou cancérisation en champ) ; l'étendue de cette atteinte peut être difficile à établir visuellement ou par examen clinique. Dans un troisième essai clinique, randomisé, en double aveugle, l'étude ALA-AK-CT007, ayant recruté 87 patients, Ameluz et un placebo ont été comparés sur la totalité des champs de traitement (champs de cancérisation) contenant 4 à 8 lésions de KA sur une surface maximum de 20 cm². La source de lumière rouge a fourni un spectre étroit autour de 635 nm à une dose de lumière de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz a été supérieur au placebo en termes de taux de disparition complète chez les patients (90,9 % pour Ameluz contre 21,9 % pour le placebo ; $p < 0,0001$) et les taux de disparition complète des lésions (94,3 % contre 32,9 %, respectivement ; $p < 0,0001$), tels que contrôlés 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique (PTD). La totalité des lésions ont disparues chez 96,9 % des patients atteints de KA sur le visage ou le front et chez 81,8 % des patients atteints de KA sur le cuir chevelu. Les lésions de sévérité légère ont disparues chez 99,1 % contre 49,2 % des patients, celles d'intensité modérée chez 91,7 % contre 24,1 %, respectivement, après traitement par Ameluz et le placebo. Après 1 seule PTD, une disparition complète chez les patients a été obtenue chez 61,8 % contre 9,4 % des patients et une disparition complète des lésions chez 84,2 % contre 22,0 %, respectivement, avec Ameluz et le placebo.

L'efficacité clinique s'est maintenue au cours des périodes de suivi sur 6 et 12 mois après la dernière PTD. Après le traitement par Ameluz, 6,2 % des lésions ont récidivé à 6 mois et 2,9 % supplémentaires à 12 mois (placebo : 1,9 % à 6 mois et 0 % de plus à 12 mois). Les taux de récurrence chez les patients ont été respectivement de 24,5 % et 14,3 % à 6 mois et de 12,2 % et 0 % supplémentaires à 12 mois avec Ameluz et le placebo.

L'application du traitement sur les champs au cours de cette étude a permis d'évaluer les évolutions de qualité de la peau entre l'inclusion et 6 et 12 mois après la dernière PTD selon la sévérité. Le pourcentage de patients présentant une atteinte cutanée avant la PTD et 12 mois après la PTD est présenté dans le tableau suivant. Tous les paramètres de qualité de la peau de la zone traitée se sont améliorés de façon continue jusqu'à l'évaluation du suivi à 12 mois.

Tableau 3a : Paramètres de qualité de la peau dans la zone traitée pendant le suivi de 12 mois (étude ALA-AK-CT007)

Type d'atteinte cutanée	Sévérité	AMELUZ		Placebo	
		Avant PTD (%)	12 mois après PTD (%)	Avant PTD (%)	12 mois après PTD (%)
Rugosité/ sécheresse/ desquamation	Aucune	15	72	11	58
	Légère	50	26	56	35
	Modérée/ sévère	35	2	33	8
Hyperpigmentation	Aucune	41	76	30	62
	Légère	52	24	59	35
	Modérée/ sévère	7	0	11	4
Hypo-pigmentation	Aucune	54	89	52	69
	Légère	43	11	44	27
	Modérée/ sévère	4	0	4	4
Pigmentation mouchetée ou irrégulière	Aucune	52	82	48	73
	Légère	44	17	41	15
	Modérée/ sévère	4	2	11	12
Scarification	Aucune	74	93	74	89
	Légère	22	7	22	12
	Modérée/ sévère	4	0	4	0
Atrophie	Aucune	69	96	70	92
	Légère	30	4	30	8
	Modérée/ sévère	2	0	0	0

B) Photothérapie dynamique à l'aide de lumière rouge pour la KA dans la région du tronc, du cou et des membres

Dans l'étude ALA-AK-CT010, l'efficacité d'Ameluz pour le traitement de la KA sur les autres régions du corps (membres, tronc et cou) a été comparée à celle du traitement placebo dans le cadre d'un essai clinique de phase III intra-individuel, randomisé, en double aveugle, qui a comparé 50 patients présentant 4 à 10 lésions de KA sur les côtés opposés des membres et/ou du tronc/cou. La source de lumière rouge fournissait un spectre étroit autour de 635 nm à une dose de lumière de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Le critère principal d'évaluation était la disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique. Ameluz a été supérieur au placebo s'agissant des taux moyen de disparition complète des lésions (86,0 % contre 32,9 %, respectivement) et des taux de disparition complète chez les patients (67,3 % pour Ameluz contre 12,2 % pour le placebo), tels que contrôlés 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique, tandis que le taux de lésions considérées par l'investigateur comme ayant totalement disparu et simultanément considérées comme ayant disparu d'après l'analyse histopathologique d'une biopsie a été plus faible dans les deux groupes : 70,2 % dans le groupe Ameluz et 19,1 % dans le groupe placebo.

C) Photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle pour la KA du visage ou du cuir chevelu

L'efficacité d'Ameluz en association avec la photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle a été testée dans le cadre d'un essai clinique de phase III intra-individuel, randomisé, avec observateur en aveugle (étude ALA-AK-CT009), mené chez 52 patients présentant 3 à 9 lésions de KA de chaque côté du visage et/ou du cuir chevelu. La non-infériorité d'Ameluz a été évaluée par comparaison avec une crème contenant 16 % de méthyl-aminolévulinate (MAL, méthyl-[5-amino-4-oxopentanoate]) mise sur le marché pour la photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle. Chaque côté du visage/cuir chevelu a été traité avec l'un des deux produits. La photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle a été réalisée en extérieur au moyen d'une exposition à la lumière du jour en continu pendant 2 heures. En cas de fort ensoleillement, les patients gênés par le soleil pouvaient se mettre à l'ombre. En cas de période pluvieuse ou d'obligation de rester à l'intérieur, l'exposition à l'extérieur était prolongée en conséquence. Pendant les mois d'hiver, dans certaines régions d'Europe, la lumière du jour naturelle peut être insuffisante pour le traitement par Ameluz à la lumière du jour. La photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle avec Ameluz est réalisable toute l'année dans le sud de l'Europe, de février à octobre dans le centre de l'Europe et de mars à octobre dans le nord de l'Europe.

Le taux de disparition complète des lésions obtenu avec Ameluz associé à une photothérapie dynamique unique à la lumière du jour naturelle a été de 79,8 %, contre 76,5 % avec le traitement comparateur par MAL. L'étude a démontré la non-infériorité d'Ameluz par comparaison avec la crème MAL (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de 0,0). Les effets indésirables et la tolérance ont été comparables avec les deux traitements. L'efficacité clinique a été réévaluée lors des visites de suivi effectuées 6 et 12 mois après la dernière photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle. Les taux moyens de récurrence des lésions après 12 mois ont été numériquement inférieurs avec Ameluz (19,5 %) par comparaison avec le MAL (31,2 %).

Tableau 3b : Disparition complète des lésions (pourcentage de lésions individuelles ayant entièrement disparu) au cours de l'essai clinique ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Moyenne ± ET (%)	N	MAL Moyenne ± ET (%)	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 %	Valeur de p
Analyse en per protocole – non- infériorité	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	< 0,0001
Analyse en Intention de traiter – supériorité	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Traitement du carcinome basocellulaire :

L'efficacité et la sécurité d'Ameluz dans le traitement du carcinome basocellulaire d'épaisseur < 2 mm ont été évaluées chez 281 patients inclus dans un essai clinique de phase III (ALA-BCC-CT008). Dans cette étude, 138 patients au total ont été traités par Ameluz. Tous les patients présentaient 1 à 3 lésions de carcinome basocellulaire sur le visage/le front, un cuir chevelu chauve, les membres et/ou le cou/le tronc. Dans cette étude, la photothérapie dynamique avec Ameluz a été testée pour démontrer sa non-infériorité par rapport à une crème contenant 16 % de méthylaminolévulinate (MAL, méthyl-[5-amino-4-oxopentanoate]). La source de lumière rouge fournissait un spectre étroit autour de 635 nm à une dose de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la disparition complète des lésions du patient 12 semaines après la dernière séance de photothérapie dynamique.

Le taux de disparition complète des lésions chez les patients était de 93,4 % avec Ameluz, contre 91,8 % avec le MAL. L'étude a démontré la non-infériorité d'Ameluz par rapport à la crème à base de MAL (intervalle de confiance à 97,5 % : -6,5). Avec Ameluz, 94,6 % des lésions de carcinome basocellulaire avaient disparu, contre 92,9 % avec le MAL. Concernant le carcinome basocellulaire nodulaire, 89,3 % des lésions avaient disparu avec Ameluz, contre 78,6 % avec le MAL. Les événements indésirables et la tolérabilité étaient comparables pour les deux traitements.

L'efficacité clinique a été réévaluée lors des visites de suivi à 6 et à 12 mois après la dernière séance de photothérapie dynamique. Les taux de récurrence des lésions après 6 et 12 mois étaient de 2,9 %, et 6,7 %, respectivement, pour Ameluz, et de 4,3 % et 8,2 % pour le MAL.

Tableau 4 : Efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement du carcinome basocellulaire chez l'ensemble des patients et dans certains sous-groupes au cours de l'essai clinique ALA-BCC-CT008

	Ameluz Nombre de patients n (%)	Ameluz Nombre de patients ayant présenté une disparition complète des lésions n (%)	Ameluz Nombre de lésions ayant disparu complètement n (%)	MAL Nombre de patients n (%)	MAL Nombre de patients ayant présenté une disparition complète des lésions n (%)	MAL Nombre de lésions ayant disparu complètement n (%)
Total	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Sous-groupes :						
Patients présentant plus d'1 carcinome basocellulaire	23 (19,0)	23/23 (100,0)	s.o.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	s.o.
Superficiel (uniquement)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulaire (uniquement)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Autres (y compris carcinomes mixtes s/n)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Épaisseur > 1 mm	s.o.	s.o.	8/11 (72,7)	s.o.	s.o.	8/12 (66,7)
Carcinome basocellulaire sur la tête (uniquement)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
Carcinome basocellulaire sur le tronc (uniquement)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

La répartition des patients dans les sous-groupes était similaire pour les deux produits et représentative de la répartition dans la population générale, où plus de 70 % des carcinomes basocellulaires sont situés dans la région de la tête et du tronc. Les carcinomes basocellulaires localisés dans cette région sont principalement du sous-type superficiel. En conclusion, même si les sous-groupes sont d'une taille trop petite pour pouvoir tirer des conclusions statistiquement significatives sur des groupes spécifiques de patients, la répartition des deux produits dans les sous-groupes considérés est très similaire. Il est donc improbable que cela puisse avoir une incidence sur l'affirmation de non-infériorité concernant le critère principal d'évaluation ou sur les tendances générales observées dans tous les sous-groupes.

Lors d'un essai clinique conçu pour évaluer le potentiel de sensibilisation de l'acide 5-aminolévulinique (AAL) chez 216 sujets sains, 13 sujets (6 %) ont développé une dermatite de contact allergique après exposition continue de 21 jours à des doses d'AAL supérieures aux doses normalement utilisées pour le traitement de la KA. Aucune dermatite de contact allergique n'a été observée dans les conditions de traitement normales.

La sévérité des lésions de kératose actinique a été évaluée sur l'échelle décrite par Olsen *et al.*, 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grade		Description clinique de l'évaluation de la sévérité
0	aucune	aucune lésion de KA présente, ni visible, ni palpable
1	légère	macule plate et rose, sans signes d'hyperkératose ni d'érythème, palpabilité légère, la KA étant davantage détectée au toucher qu'à la vue
2	modérée	papules roses à rougeâtres et plaques érythémateuses à surface hyperkératosique, KA d'épaisseur modérée facile à voir et à sentir au toucher
3	sévère	KA très épaisse et/ou évidente

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ameluz dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la kératose actinique. Une dérogation s'applique à l'ensemble de la classe pour le carcinome basocellulaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption dermique *in vitro* par la peau humaine a été étudiée en utilisant Ameluz contenant de l'acide 5-aminolévulinique (AAL) radiomarqué. Après 24 heures, l'absorption cumulée moyenne (y compris l'accumulation dans le derme) à travers la peau humaine était de 0,2 % de la dose administrée. Des études correspondantes sur la peau humaine présentant des lésions de kératose actinique et/ou une surface rendue rugueuse n'ont pas été menées.

Distribution

Dans une étude clinique de phase II, les taux sériques d'acide 5-aminolévulinique et de protoporphyrine IX et les taux urinaires d'AAL ont été mesurés avant et 3 et 24 heures après l'administration d'Ameluz pour une séance de photothérapie dynamique. Aucun des taux post-dose n'avait augmenté par rapport aux taux pré-dose existant naturellement, ce qui indique une absence d'absorption systémique importante après une administration topique.

Une étude pharmacocinétique sous conditions d'utilisation maximales a été menée chez 12 patients présentant au moins 10 lésions de KA légères à modérées sur le visage ou le front. Un tube entier de

placebo et d'Ameluz a été appliqué suivi d'une séance de PTD, avec une période d'élimination de 7 jours, afin d'évaluer les concentrations plasmatiques de l'AAL et de la protoporphyrine IX (PpIX) à l'inclusion et sous traitement par Ameluz. Chez la plupart des patients, une augmentation jusqu'à un facteur 2,5 des concentrations plasmatiques de base de l'AAL a été observée pendant les 3 premières heures après l'application d'Ameluz, ce qui reste dans les valeurs normales des concentrations de l'AAL endogène jusqu'à présent rapportées et publiées. Les concentrations plasmatiques du métabolite PpIX ont été en général faibles chez tous les patients, et chez aucun des patients n'a été noté une augmentation nette des concentrations plasmatiques de la PpIX après l'application d'Ameluz.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur la base d'études de toxicité par voie cutanée ou d'études mentionnées dans la littérature, portant sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité et la toxicité sur la reproduction.

Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec l'acide 5-aminolévulinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane
Phosphatidylcholine de soja
Polysorbate 80
Triglycérides, à chaînes moyennes
Alcool isopropylique
Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique dihydraté
Benzoate de sodium (E211)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tubes avant ouverture : 24 mois
Après première ouverture : 4 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver le tube soigneusement fermé après première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte en carton contenant un tube en aluminium revêtu de vernis époxyphénol à l'intérieur, avec joint en latex et bouchon à vis en polyéthylène haute densité. Chaque tube contient 2 g de gel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Chaque lampe doit être utilisée conformément au manuel d'utilisation. Il convient de n'utiliser que des lampes marquées CE, équipées de filtres et/ou de miroirs réfléchissants visant à minimiser l'exposition

à la chaleur, au rayonnement ultraviolet (UV) et à la lumière bleue (uniquement pour la photothérapie dynamique à la lumière rouge). Les spécifications techniques de l'appareil doivent être vérifiées avant d'utiliser une source de lumière spécifique et les conditions requises pour le spectre de lumière souhaité doivent être remplies. Le patient et le personnel médical en charge de la séance de photothérapie dynamique doivent se conformer à l'ensemble des instructions de sécurité fournies avec la source de lumière utilisée. Pendant l'illumination, le patient et le personnel médical doivent porter des lunettes de protection adaptées pour la photothérapie dynamique à la lumière rouge et, suivant les recommandations, pour la photothérapie dynamique à la lumière du jour artificielle. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine non traitée entourant les lésions traitées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Allemagne
Tél: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
Email: ameluz@biofrontera.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/740/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 décembre 2011
Date du dernier renouvellement : 21 novembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte en carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ameluz 78 mg/g gel
acide 5-aminolévulinique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un gramme contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Gomme xanthane, phosphatidylcholine de soja, polysorbate 80, triglycérides à chaînes moyennes, alcool isopropylique, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, benzoate de sodium (E211), eau purifiée. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage cutané

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Jeter 4 mois après la première ouverture.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le tube soigneusement fermé après première ouverture.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/740/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro} [code produit]

SN {numéro} [numéro de série]

NN {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Tube

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ameluz 78 mg/g gel
acide 5-aminolévulinique
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 g

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ameluz 78 mg/g gel
acide 5-aminolévulinique

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'Ameluz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ameluz
3. Comment utiliser Ameluz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ameluz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ameluz et dans quel cas est-il utilisé

Ameluz contient une substance active appelée acide 5-aminolévulinique. Il est utilisé pour le **traitement**:

- des **kératoses actiniques** palpables d'épaisseur mince à modérée ou des champs entiers de kératoses actiniques chez les adultes. Les kératoses actiniques sont certaines modifications présentes sur la couche externe de la peau pouvant engendrer un cancer de la peau;
- du **carcinome basocellulaire** superficiel et/ou nodulaire ne se prêtant pas à la chirurgie en raison d'une éventuelle morbidité liée au traitement et/ou d'un résultat esthétique peu satisfaisant chez les adultes. Le carcinome basocellulaire est un cancer de la peau qui peut se manifester par des plaques rougeâtres couvertes de squames, ou une ou plusieurs petites bosses qui saignent facilement et ne cicatrisent pas.

Après application, la substance active d'Ameluz devient une substance photo-active, qui s'accumule dans les cellules touchées. L'illumination par une lumière adaptée produit des molécules réactives contenant de l'oxygène, qui agissent sur les cellules cibles. Ce traitement est appelé photothérapie dynamique (PDT).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ameluz

N'utilisez jamais Ameluz

- si vous êtes **allergique**
 - à l'acide 5-aminolévulinique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés (dans la rubrique 6)
 - aux substances photo-actives appelées porphyrines
 - au soja ou aux arachides
- si vous souffrez d'une insuffisance de formation du pigment des globules rouges, appelée **porphyrie**
- si vous avez d'**autres affections de la peau, provoquées** ou aggravées par l'exposition à la **lumière**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Ameluz.

- Dans de très rares cas, la photothérapie dynamique peut augmenter le risque de développer une perte de mémoire transitoire.
- L'utilisation d'Ameluz n'est pas recommandée si vous recevez un traitement immunosuppresseur.
- Évitez d'appliquer Ameluz:
 - sur des lésions qui saignent;
 - sur les yeux ou les muqueuses ;
 - sur des zones de peau affectées par d'autres maladies ou présentant des tatouages car cela pourrait compromettre le succès et l'évaluation du traitement.
- La préparation intensive des lésions (peeling chimique suivi d'un traitement par laser ablatif, par exemple) pourrait entraîner une augmentation de la douleur au cours de la photothérapie dynamique.
- Arrêtez tout traitement aux UV avant la thérapie.
- Évitez d'exposer au soleil les sites de lésions traités et la zone cutanée qui les entoure pendant environ 48 heures après le traitement.

Enfants et adolescents

Les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires ne surviennent pas chez les enfants et les adolescents, sauf cas extrêmement rare.

Autres médicaments et Ameluz

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez avez récemment, pris ou pourriez pendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui intensifient les réactions allergiques ou d'autres réactions nocives après exposition à la lumière; il peut s'agir

- **du millepertuis** ou des préparations qui en contiennent : médicaments pour le traitement de la dépression
- **de la griséofulvine** : un médicament pour le traitement des infections fongiques
- **de médicaments destinés à augmenter l'élimination d'eau** par vos reins, dont les noms des substances actives se terminent en général par «thiazide» ou «tizide», comme l'hydrochlorothiazide
- certains **médicaments pour le traitement du diabète**, comme le glibenclamide, le glimépiride
- **des médicaments pour le traitement des troubles mentaux, des nausées ou des vomissements** dont les noms des substances actives se terminent en général par «azine», comme la phénothiazine
- **de médicaments pour le traitement d'infections bactériennes**, dont les noms des substances actives commencent par «sulfa» ou se terminent par «oxacine» ou «cycline», comme la tétracycline.

Grossesse et allaitement

L'utilisation d'Ameluz n'est pas recommandée pendant la grossesse, en raison de connaissances insuffisantes.

L'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après l'application d'Ameluz.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ameluz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

Ameluz contient

- 2,4 mg de benzoate de sodium (E211) dans chaque gramme de gel. Le benzoate de sodium peut provoquer une irritation locale.

- de la phosphatidylcholine de soja : si vous êtes allergique aux arachides ou au soja, n'utilisez pas ce médicament;

3. Comment utiliser Ameluz

Ameluz n'est utilisé que sur la peau. Le traitement consiste en une application d'Ameluz et une exposition à la lumière. Une séance de thérapie peut être réalisée pour une seule ou plusieurs lésions ou pour la totalité des champs à traiter. La source de lumière utilisée pour le traitement des lésions ou champs de kératose actinique peut être la lumière du jour (naturelle ou artificielle) ou une lampe spéciale à lumière rouge. Votre médecin décidera du traitement à utiliser en fonction de vos lésions. La source de lumière utilisée pour la photothérapie dynamique doit toujours être une lampe à lumière rouge pour le traitement de la kératose actinique dans les régions du tronc, du cou et des membres, ainsi que pour le traitement du carcinome basocellulaire.

Traitement des lésions ou champs de kératose actinique et du carcinome basocellulaire à l'aide d'une lampe à lumière rouge

L'utilisation d'Ameluz avec une lampe à lumière rouge nécessite un équipement et des connaissances spécifiques en matière de photothérapie dynamique. Par conséquent, ce traitement sera réalisé dans le cabinet du médecin.

Préparation des lésions

La zone d'application doit être essuyée à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'alcool afin de dégraisser la peau. Les squames et les croûtes sont soigneusement éliminées et toutes les surfaces des lésions doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner.

Application du gel

Ameluz est appliqué de façon à former un film d'environ 1 mm d'épaisseur sur la totalité des lésions ou des champs et sur une zone d'environ 5 mm tout autour, du bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule. Une distance d'au moins 1 cm par rapport aux yeux et aux muqueuses doit être respectée. Rincer à l'eau en cas de contact avec ces zones. Laisser sécher le gel pendant environ 10 minutes, avant de poser un pansement opaque à la lumière sur le site de traitement. Retirer le pansement après 3 heures. Essuyer le gel restant.

Illumination à l'aide d'une lampe à lumière rouge

Après le nettoyage, la totalité de la zone traitée est illuminée en utilisant une source de lumière rouge. L'efficacité et les effets indésirables tels qu'une douleur passagère dépendent de la source de lumière utilisée. Les patients tout comme les professionnels de santé doivent respecter toutes les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière utilisée pendant la thérapie. Ils doivent tous porter des lunettes de protection adaptées pendant l'illumination. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine non traitée.

Traitement des lésions et champs de kératose actinique du visage et du cuir chevelu à la lumière du jour naturelle

Considérations préalables au traitement

N'utilisez le traitement à la lumière du jour naturelle que si les conditions permettent de rester confortablement en extérieur pendant deux heures (température > 10 °C). Si le temps est pluvieux, ou risque de le devenir, vous ne devez pas utiliser le traitement à la lumière du jour naturelle.

Préparation des lésions

Appliquez une crème solaire sur la peau exposée au soleil 15 min avant le traitement des lésions. Il convient d'utiliser une crème solaire contenant des filtres chimiques et disposant d'un facteur de protection solaire de 30 ou plus. Les crèmes solaires contenant des filtres minéraux, de type oxyde de titane, oxyde de zinc, etc., ne doivent pas être utilisées car elles inhiberaient l'absorption de la lumière et pourraient donc réduire l'efficacité du traitement.

Essuyez ensuite la zone d'application à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'alcool afin de dégraisser la peau. Éliminez soigneusement les squames et les croûtes et rendez toutes les surfaces des lésions rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner.

Application du gel

Appliquez Ameluz de façon à former une fine couche sur la totalité des lésions ou des champs, et sur une zone d'environ 5 mm tout autour, du bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule. Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses, en respectant une distance d'au moins 1 cm. En cas de contact, rincer avec de l'eau.

Il n'est pas nécessaire de poser un pansement opaque. N'essuyez pas le gel, qui doit rester en place pendant toute la durée de la séance de traitement à la lumière du jour naturelle.

Illumination à la lumière du jour naturelle pour le traitement de la kératose actinique

Si les conditions météorologiques sont adéquates (voir ci-dessus, Considérations préalables au traitement), vous devez aller à l'extérieur dans les 30 minutes après l'application du gel et rester sous la lumière du jour en continu pendant 2 heures. Par temps chaud, il est possible de vous mettre à l'abri, à l'ombre. En cas d'interruption du temps passé en extérieur, vous devrez compenser cette interruption en prolongeant la durée d'illumination. Une fois l'exposition de deux heures à la lumière terminée, retirez le gel restant.

Traitement des lésions et champs de kératose actinique du visage et du cuir chevelu à l'aide d'une lampe à lumière du jour artificielle

L'utilisation d'Ameluz avec une lampe à lumière du jour artificielle nécessite un équipement et des connaissances spécifiques en matière de photothérapie dynamique. Par conséquent, ce traitement sera réalisé dans le cabinet du médecin.

Préparation des lésions

La zone d'application doit être essuyée à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'alcool afin de dégraisser la peau. Les squames et les croûtes doivent être soigneusement éliminés et toutes les surfaces des lésions doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner.

Application du gel

Une fine couche d'Ameluz doit être appliquée sur la totalité des lésions ou des champs, et sur une zone d'environ 5 mm tout autour, du bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule. Une distance d'au moins 1 cm doit être respectée avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact, rincer avec de l'eau.

Incubation et illumination à l'aide d'une lampe à lumière du jour artificielle

Après l'application du gel, la durée totale du traitement (incubation et illumination incluses) doit être de 2 heures et ne doit pas dépasser 2,5 heures. Cependant, l'illumination doit débuter dans un délai de 0,5 à 1 heure après l'application du gel. Il n'est pas nécessaire de poser un pansement occlusif durant l'incubation. Il est éventuellement possible d'en utiliser un, mais il doit être retiré au plus tard avant l'illumination. Les patients et les professionnels de la santé doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source lumineuse utilisée lors du traitement. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine non traitée. Après l'exposition à la lumière, la peau doit être essuyée pour retirer le gel restant.

Nombre de séances de traitement

- Les lésions et champs de kératose actinique sont traités en une séance.
- Le carcinome basocellulaire est traité en deux séances, espacées d'une semaine.

Les lésions traitées doivent être évaluées 3 mois après le traitement. Votre médecin déterminera la réponse de chacune des lésions cutanées et, le cas échéant, il pourra être nécessaire de renouveler le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables au niveau du site d'application du gel surviennent chez environ 9 utilisateurs sur 10 et indiquent que les cellules touchées répondent au traitement.

Généralement, les effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et ils surviennent habituellement pendant l'illumination ou 1 à 4 jours après. Cependant, dans certains cas, ils peuvent persister pendant 1 à 2 semaines ou même plus longtemps. Dans de rares cas, en raison des effets indésirables (douleur, par exemple), il peut être nécessaire d'interrompre ou d'arrêter l'illumination. Après des durées plus prolongées, le traitement par Ameluz conduit à une amélioration continue des paramètres de qualité de la peau.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés lors de l'utilisation d'Ameluz avec une lampe à lumière rouge. L'étude d'Ameluz utilisé avec la lumière du jour naturelle et artificielle a montré que les effets indésirables étaient de types similaires, mais, pour la douleur en particulier, de moindre intensité. Certaines réactions au niveau du site d'application ont été observées avant l'utilisation de la lumière.

Très fréquents : pouvant survenir chez plus d'une personne sur 10

- réactions au niveau du site d'application
 - rougeur de la peau
 - douleur (y compris sensation de brûlure)
 - irritation
 - démangeaison
 - gonflement des tissus dû à une accumulation de liquide
 - croûte
 - desquamation de la peau
 - durcissement
 - sensation anormale, fourmillements, picotements ou engourdissement

Fréquents : pouvant survenir chez un maximum d'une personne sur 10

- réactions au niveau du site d'application
 - vésicules
 - écoulement
 - abrasion
 - autre réaction
 - gêne
 - augmentation de la sensibilité à la douleur
 - saignement
 - sensation de chaleur
- maux de tête

Peu fréquents : pouvant survenir chez un maximum d'une personne sur 100

- réactions au niveau du site d'application
 - changement de couleur
 - pustules
 - ulcère
 - tuméfaction
 - inflammation
 - eczéma avec pustules
 - réaction allergique¹

- cloque
- peau sèche
- gonflement des paupières dû à une accumulation de liquide, vision floue ou troubles visuels sens du toucher anormal, désagréable
- frissons
- sensation de chaleur, fièvre, bouffées de chaleur
- perte de mémoire transitoire¹
- douleur
- nervosité
- sécrétion des plaies
- fatigue
- éruption cutanée, points rouges ou violets sur le corps
- ulcère
- tuméfaction
- tiraillements de la peau

¹ Données obtenues après la commercialisation du médicament

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ameluz

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et le carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le tube soigneusement fermé après première ouverture. Ne pas conserver les tubes au-delà de 4 mois après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ameluz

- La substance active est l'acide 5-aminolévulinique.
1 g d'Ameluz contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont les suivants :
phosphate disodique dihydraté, alcool isopropylique, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium (E211), phosphate monosodique dihydraté, phosphatidylcholine de soja, triglycérides à chaînes moyennes, gomme xanthane. Voir rubrique 2.

Qu'est-ce que Ameluz et contenu de l'emballage extérieur

Ameluz est un gel de couleur blanche à jaunâtre.

Chaque boîte contient un tube en aluminium de 2 g de gel fermé par un bouchon à vis en polyéthylène.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Allemagne
Tél: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90
Email: ameluz@biofrontera.com

Fabricant

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Allemagne
Tél: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90
Email: ameluz@biofrontera.com

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Ελλάδα

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

България

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

España

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

Česká republika

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

France

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

Danmark

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

Hrvatska

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

Deutschland

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

Ireland

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

Eesti

Biofrontera Pharma GmbH
Saksamaa
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.