

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo (g) di gel contiene 78 mg di acido 5-aminolevulinico (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti

Un grammo di gel contiene 2,4 mg di benzoato di sodio (E211), 3 mg di fosfatidilcolina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel di colore da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della cheratosi attinica di severità da lieve a moderata (grado Olsen da 1 a 2; vedere paragrafo 5.1) e della cancerizzazione di campo negli adulti.

Trattamento del carcinoma basocellulare superficiale e/o nodulare non adatto al trattamento chirurgico a causa di possibile morbidità correlata al trattamento e/o a un insoddisfacente risultato cosmetico negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti

Per il trattamento delle cheratosi attiniche (AK) di viso e cuoio capelluto, una seduta di terapia fotodinamica (con luce solare naturale o una lampada a luce rossa o a luce solare artificiale) sarà effettuata per lesioni singole o multiple o per campi interi di cancerizzazione (aree della pelle dove le lesioni multiple di AK sono circondate da un'area caratterizzata da danno attinico e indotto dal sole entro un campo limitato).

Per il trattamento delle cheratosi attiniche (AK) nelle regioni corporee di tronco, collo o estremità, sarà effettuata una seduta di terapia fotodinamica a luce rossa a spettro ridotto.

Le lesioni causate da cheratosi attinica o i campi saranno valutati tre mesi dopo il trattamento. Le lesioni o i campi trattati che non si sono risolti completamente dopo 3 mesi devono essere nuovamente trattati.

Per il trattamento del carcinoma basocellulare (BCC), due sedute di terapia fotodinamica con lampada a luce rossa saranno effettuate per lesioni singole o multiple con un intervallo di circa una settimana tra le sedute. Le lesioni da carcinoma basocellulare saranno valutate 3 mesi dopo l'ultimo trattamento. Le lesioni che non si sono risolte completamente dopo 3 mesi devono essere nuovamente trattate.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ameluz nella popolazione pediatrica. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ameluz è per uso cutaneo.

Ameluz deve essere somministrato sotto la guida di un medico, un infermiere o un altro operatore sanitario esperto nell'uso della terapia fotodinamica. Quando è richiesto l'uso di una lampada a luce rossa o a luce solare artificiale, il trattamento deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Trattamento della AK, della cancerizzazione di campo e del BCC con una lampada a luce rossa:

- a) *Preparazione delle lesioni:* prima di somministrare Ameluz, tutte le lesioni devono essere pulite accuratamente con un tampone di cotone imbevuto di etanolo o isopropanolo per sgrassare la pelle. È necessario rimuovere accuratamente desquamazioni e croste e tutte le superfici delle lesioni devono essere delicatamente rese ruvide. Si deve prestare attenzione affinché non si verifichino emorragie. Le lesioni BCC nodulari sono spesso ricoperte da uno strato di cheratina epidermica intatto che deve essere rimosso. Il materiale tumorale esposto deve essere rimosso delicatamente senza tentare l'escissione oltre i margini del tumore.

- b) *Applicazione del gel:* si deve applicare Ameluz sulla superficie della lesione o sui campi interi di cancerizzazione e su 5 mm circa dell'area circostante formando una pellicola di circa 1 mm di spessore (circa 20 cm² di superficie per tubo). Il gel deve essere applicato utilizzando una spatola o con la punta delle dita, dei guanti, e deve essere lasciato asciugare per 10 minuti circa prima di coprire l'area da trattare con un bendaggio che impedisca il passaggio della luce. Dopo 3 ore di incubazione, rimuovere il bendaggio ed eliminare il gel rimanente. È possibile applicare il gel sulla pelle sana attorno alle lesioni. Si deve evitare il contatto diretto di Ameluz con gli occhi e le mucose (mantenere una distanza di 1 cm). In caso di contatto accidentale, si raccomanda di sciacquare con acqua.

- c) *Irraggiamento:* dopo la pulizia delle lesioni, l'intera superficie da trattare verrà irraggiata con una sorgente di luce rossa, con uno spettro ristretto di circa 630 nm e una dose di luce pari a circa 37 J/cm² oppure con uno spettro più ampio e continuo nell'intervallo tra 570 e 670 nm con una dose di luce compresa tra 75 e 200 J/cm². È importante assicurare la somministrazione della corretta dose di luce. La dose di luce totale si determina in base a fattori quali l'irradianza (o equivalente), la dimensione del campo luminoso, la distanza tra la lampada e la superficie cutanea e il tempo di irraggiamento. Tali fattori variano a seconda del tipo di lampada. La dose di luce erogata deve essere controllata mediante un rilevatore adeguato, se disponibile. Durante la fase di irraggiamento, la lampada deve essere posizionata a una determinata distanza dalla superficie della pelle, come indicato nel manuale d'uso. Vedere anche paragrafo 6.6. Si raccomanda uno spettro ridotto della lampada per ottenere un maggiore tasso di eliminazione. Può essere valutato il trattamento sintomatico di reazioni avverse transitorie sulla parte trattata. Nel caso in cui le sorgenti di luce a spettro ridotto non siano tollerate, è possibile utilizzare uno spettro più ampio e continuo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Nota: l'efficacia di Ameluz nel trattamento dell'AK nelle regioni corporee di tronco, collo ed estremità è stata dimostrata solo nell'ambito della terapia fotodinamica (PDT) a spettro ridotto. Non ci sono dati relativi all'effetto della PDT con lampade a spettro più ampio o PDT a luce solare naturale o artificiale su queste regioni corporee.

Le lesioni devono essere nuovamente valutate dopo tre mesi, in tale occasione le eventuali lesioni o i campi residui possono essere sottoposti a un nuovo trattamento. Si raccomanda di confermare la risposta delle lesioni BCC con esame istologico del materiale biotico, ove ritenuto necessario.

Successivamente si raccomanda l'attento monitoraggio clinico a lungo termine della BCC, con esame istologico se necessario.

Trattamento della AK e della cancerizzazione di campo di viso e cuoio capelluto con luce solare naturale o artificiale:

- a) *Considerazioni prima del trattamento:* Effettuare la PDT a luce solare naturale solo se le condizioni sono tali da potersi trattenere comodamente all'aperto per due ore (con temperature >10 °C). Non effettuare il trattamento con luce solare naturale se piove o è probabile che piova.
Per la PDT a luce solare naturale, applicare una crema solare 15 min prima del pretrattamento delle lesioni per proteggere la pelle esposta al sole. Possono essere usate soltanto creme solari con filtro chimico e fattore di protezione 30 o superiore. Non devono essere usate creme solari con filtri fisici come biossido di titanio, ossido di zinco ecc., perché inibiscono l'assorbimento della luce e possono quindi compromettere l'efficacia della terapia.
Per la PDT a luce solare artificiale, la crema solare non è necessaria poiché i pazienti non sono esposti alla luce ultravioletta durante l'irraggiamento.
- b) *Preparazione delle lesioni:* prima della somministrazione di Ameluz, pulire con cura le lesioni con un batuffolo di cotone imbevuto di etanolo o isopropanolo per sgrassare la pelle. Rimuovere accuratamente desquamazioni e croste e irruvidire delicatamente tutte le superfici delle lesioni. Prestare attenzione a evitare emorragie.
- c) *Applicazione del gel:* applicare uno strato sottile di Ameluz sull'area della lesione o su tutti i campi di cancerizzazione e su circa 5 mm dell'area circostante con la punta delle dita, indossando dei guanti, o con una spatola. Un bendaggio occlusivo non è necessario durante l'incubazione. Può essere utilizzato facoltativamente nella PDT a luce solare artificiale, ma deve essere rimosso al più tardi prima dell'irraggiamento. Il gel può essere applicato sulla pelle sana intorno alle lesioni. Evitare il contatto diretto di Ameluz con gli occhi o le mucose (mantenere una distanza di 1 cm). In caso di contatto accidentale si raccomanda il risciacquo con acqua. Il gel non deve essere rimosso durante l'intera PDT a luce solare.
- d) *Incubazione e irraggiamento con luce solare per il trattamento della AK:*
PDT a luce solare naturale:
Se le condizioni sono favorevoli (vedere paragrafo a. *Considerazioni prima del trattamento*), i pazienti devono uscire all'aperto entro 30 minuti dall'applicazione del gel e trattenersi in piena luce solare per 2 ore consecutive. Se fa molto caldo è accettabile ripararsi all'ombra. Un'interruzione del tempo trascorso all'aperto va compensata con un tempo di irraggiamento maggiore. Rimuovere il gel rimanente al termine dell'esposizione alla luce.
PDT a luce solare artificiale:
Per garantire una sintesi sufficiente di protoporfirina IX (PpIX), la durata totale del trattamento (comprensiva di incubazione e irraggiamento) deve essere di 2 ore e non deve superare le 2,5 ore. Tuttavia, l'irraggiamento deve iniziare entro 30 minuti-1 ora dall'applicazione del gel al fine di evitare un eccessivo accumulo di PpIX, che potrebbe portare a un aumento della sensazione di dolore. Il tempo di irraggiamento può variare in base alle diverse caratteristiche (ad es. irradianza e spettro di luce) dei dispositivi medici per PDT a luce solare artificiale con marchio CE. I dispositivi devono avere uno spettro continuo o intermittente in grado di coprire uno/a o più picchi/bande di assorbimento della PpIX nella gamma compresa tra 400 e 750 nm. Tutti i dispositivi a luce solare artificiale studiati aventi attività dimostrata di attivazione della PpIX erano in grado di raggiungere almeno il picco di assorbimento della PpIX nella gamma del rosso, all'incirca a 631 nm. Per assicurare l'erogazione della dose di luce corretta, è necessario tenere conto della dose di luce e delle condizioni di irraggiamento raccomandate nel manuale d'uso dei dispositivi per luce solare artificiale. La dose minima applicata sulla superficie delle lesioni, tuttavia, non deve essere inferiore a ~14 J/cm². Il paziente e l'operatore devono rispettare le istruzioni di sicurezza fornite unitamente alla fonte luminosa. Rimuovere il gel rimanente al termine dell'esposizione alla luce.

Le lesioni devono essere nuovamente valutate dopo tre mesi, in tale occasione le eventuali lesioni o i campi residui possono essere sottoposti a un nuovo trattamento.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle porfirine, alla soia o alle arachidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Porfiria.
- Fotodermatosi note di varia origine e frequenza, ad es. patologie metaboliche quali aminoaciduria, patologie idiopatiche o immunologiche come la reazione polimorfa solare, malattie genetiche come xeroderma pigmentoso, e malattie aggravate o accelerate dall'esposizione alla luce solare quali lupus eritematoso o pemfigo eritematoso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di amnesia totale transitoria (TGA)

In rari casi, la terapia fotodinamica (PDT) può essere un fattore precipitante per l'amnesia totale transitoria. Sebbene il meccanismo esatto non sia noto, lo stress e il dolore associati alla PDT possono aumentare il rischio di sviluppare l'amnesia transitoria. Qualora si osservasse amnesia, occorre interrompere immediatamente la PDT (vedi par. 4.8).

Uso di immunosoppressori

Poiché la risposta infiammatoria è importante per l'effetto della PDT, gli studi volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di Ameluz hanno escluso i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva. Non vi è alcuna esperienza con l'uso di Ameluz in pazienti che assumono immunosoppressori. Pertanto, l'uso di immunosoppressori durante il trattamento con Ameluz non è raccomandato.

Non utilizzare Ameluz su lesioni sanguinanti.

Eventuali sanguinamenti devono essere arrestati prima dell'applicazione del gel. Non esistono dati sull'uso di Ameluz in pazienti che presentano difetti di coagulazione acquisiti o ereditari. Prestare particolare attenzione onde evitare il sanguinamento durante la preparazione della lesione in tali pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Rischio di irritazione delle membrane mucose e degli occhi

Ameluz può causare irritazione delle membrane mucose e degli occhi. L'eccipiente benzoato di sodio può rivelarsi leggermente irritante per la pelle, gli occhi e le membrane mucose.

Prestare particolare attenzione onde evitare di applicare Ameluz negli occhi o nelle membrane mucose. In caso di contatto accidentale, sciacquare la sede interessata con acqua.

Ameluz non deve essere usato su aree della pelle affette da altre malattie o sui tatuaggi.

L'esito positivo e la valutazione del trattamento possono essere compromessi dalla presenza di malattie della pelle (ad es. infiammazione cutanea, infezione localizzata, psoriasi, eczema e tumori della pelle maligni diversi da quelli indicati) sull'area trattata nonché di tatuaggi. Non esistono dati riguardanti queste situazioni.

Una preparazione intensiva delle lesioni può determinare un aumento del dolore

Alcuni protocolli intensivi per la preparazione delle lesioni (ad es. *peeling* chimico seguito da ablazione laser) possono aumentare la frequenza e l'intensità della sensazione di dolore durante la PDT. Tale eventualità è stata osservata nel contesto della PDT a luce solare artificiale, ma deve essere presa in considerazione anche per la PDT a luce rossa e la PDT a luce solare naturale.

Ameluz aumenta in modo transitorio la fototossicità

Prima del trattamento si deve interrompere qualsiasi terapia con raggi ultravioletti. A titolo di precauzione generale, si deve evitare di esporre le lesioni trattate e la pelle circostante alla luce solare per 48 ore circa dopo il trattamento. L'uso concomitante di medicinali con un noto potenziale

fototossico o fotoallergico quali iperico, griseofulvina, diuretici tiazidici, sulfoniluree, fenotiazine, solfonammidi, chinoloni e tetracicline possono aumentare la reazione fototossica alla terapia fotodinamica.

Rischio di reazione allergica

Ameluz contiene fosfatidilcolina di soia e non deve essere applicato su pazienti allergici alle arachidi o alla soia (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Ameluz non comporta un aumento significativo dei livelli plasmatici naturali di acido 5-aminolevulinico o protoporfirina IX in seguito ad applicazione topica (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati effettuati studi d' interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di acido 5-aminolevulinico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ameluz durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido 5-aminolevulinico/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto per 12 ore dopo il trattamento con Ameluz.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto dell'acido 5-aminolevulinico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ameluz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con Ameluz sono state osservate reazioni cutanee locali in corrispondenza della sede di applicazione nella maggior parte dei soggetti trattati per cheratosi attinica e carcinoma basocellulare. Si tratta di un effetto previsto, poiché il principio terapeutico della terapia fotodinamica è basato sugli effetti fototossici della protoporfirina IX, la quale è sintetizzata dal principio attivo acido 5-aminolevulinico.

I sintomi e i segni più comuni sono irritazione, eritema, dolore ed edema in corrispondenza della sede di applicazione. L'intensità di tali effetti dipende dal tipo di luce impiegata per la terapia fotodinamica. Effetti di maggiore intensità sono attribuibili al tasso di eliminazione più elevato delle lampade a luce rossa a spettro ridotto (vedere paragrafo 5.1). In rari casi, le reazioni avverse, ad es. dolore, hanno comportato l'interruzione o la sospensione dell'irraggiamento.

Lo studio condotto usando Ameluz con luce solare naturale e artificiale ha evidenziato tipi di effetti indesiderati simili. Tuttavia, l'intensità di alcune reazioni avverse, in particolare del dolore, era minore quando Ameluz veniva usato in combinazione con PDT a luce solare.

La maggior parte delle reazioni avverse si manifesta al momento dell'irraggiamento o subito dopo. I sintomi sono generalmente di intensità lieve o moderata (valutazione dei ricercatori su una scala di 4 livelli) e hanno una durata compresa tra 1 e 4 giorni nella maggior parte dei casi; in alcuni casi, tuttavia, possono persistere per 1 o 2 settimane o per periodi più lunghi.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito è elencata l'incidenza di reazioni avverse rilevate in 624 soggetti sottoposti a terapia fotodinamica con Ameluz in studi clinici pivotal. Queste reazioni avverse erano tutte non gravi. La tabella riporta anche le reazioni avverse gravi segnalate *post-marketing*. La frequenza è definita in base ai seguenti parametri: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: riassunto delle reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate nei pazienti trattati con terapia fotodinamica con acido 5-aminolevulinico

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Nella sede di applicazione: pustole
		Non nella sede di applicazione: rash pustoloso
Disturbi psichiatrici	Non comune	Nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Amnesia totale transitoria (incl. confusione e disorientamento)*, disestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Edema palpebrale, visione offuscata, compromissione della visione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Vescicole, secchezza cutanea, petecchie, tensione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore dorsale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nella sede di applicazione: eritema, dolore (compreso dolore urente), irritazione, prurito, edema, croste cutanee, esfoliazione, indurimento, parestesia
	Comune	Nella sede di applicazione: vescicole, secrezione, erosione, reazione, fastidio, iperalgesia, emorragia, calore
	Non comune	Nella sede di applicazione: cambiamento di colore, ulcere, gonfiore, infiammazione, eczema infetto, ipersensibilità* ¹
		Non nella sede di applicazione: brividi, sensazione di calore, piressia, dolore, affaticamento, ulcera, tumefazione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Secrezione dalla ferita
Patologie vascolari	Non comune	Vampata di calore

* Dati del periodo *post-marketing*.

¹ Questa reazione può anche verificarsi prima dell'irraggiamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio in seguito a somministrazione topica è improbabile e non è stato riscontrato da studi clinici. Se accidentalmente ingerito, è improbabile che Ameluz provochi tossicità sistemica. Tuttavia, si raccomanda di non esporre alla luce solare per 48 ore e di tenere sotto osservazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, sensibilizzanti utilizzati in terapia fotodinamica e in radioterapia, codice ATC: L01XD04

Meccanismo d'azione

In seguito ad applicazione topica di acido 5-aminolevulinico (ALA), la sostanza è metabolizzata in protoporfirina IX (PpIX), un composto fotoattivo che si accumula a livello intracellulare nelle lesioni trattate. La PpIX è attivata mediante irraggiamento con luce dotata di lunghezza d'onda ed energia idonee. In presenza di ossigeno, si formano specie reattive dell'ossigeno. Queste ultime danneggiano i componenti cellulari, distruggendo le cellule bersaglio.

Quando Ameluz viene utilizzato con il protocollo di PDT a luce rossa, la PpIX si accumula a livello intracellulare nelle cellule bersaglio durante l'incubazione con un bendaggio che impedisca il passaggio della luce. Il successivo irraggiamento attiva le porfirine accumulate, con conseguente fototossicità ai danni delle cellule bersaglio esposte alla luce.

Quando Ameluz viene utilizzato con protocolli di PDT a luce solare naturale o artificiale, la PpIX viene continuamente prodotta e attivata all'interno delle cellule bersaglio durante l'esposizione alla luce, creando un effetto micro-fototossico costante. Un bendaggio occlusivo non è necessario, ma può essere utilizzato facoltativamente durante l'incubazione nella PDT a luce solare artificiale.

La PDT con dispositivi a luce solare artificiale ha dimostrato risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con la PDT a luce solare naturale. I dispositivi per PDT a luce solare artificiale possono variare in termini di spettro di luce, irradianza e tempo di irraggiamento specifici. L'analisi dei dispositivi a luce solare artificiale presi come esempio (MultiLite®, Medisun® PDT 9000 e indoorLux®) ha indicato che tutti i dispositivi testati determinavano un'attivazione sufficiente della PpIX.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento della cheratosi attinica (AK) e della cancerizzazione di campo:

L'efficacia e la sicurezza di Ameluz per il trattamento della cheratosi attinica (AK) sono state valutate in studi clinici effettuati su 746 pazienti. Nella fase clinica III, 486 pazienti in totale sono stati trattati con Ameluz. Tutti i pazienti presentavano almeno 4 lesioni da cheratosi attinica di entità da lieve a moderata. Per la preparazione della sede di applicazione e la durata di incubazione sono state seguite le indicazioni di cui al paragrafo 4.2. Nei casi in cui le lesioni non sono state completamente eliminate a 12 settimane dal trattamento iniziale, le lesioni o i campi di cancerizzazione sono state trattate una seconda volta con regime identico.

A) Terapia fotodinamica con luce rossa per l'AK di viso e cuoio capelluto

Nello studio ALA-AK-CT002, uno studio clinico randomizzato con osservatore in cieco, effettuato su 571 pazienti AK, e con un periodo di follow-up di 6 e 12 mesi, è stata testata la terapia fotodinamica con Ameluz per la non inferiorità rispetto a una crema a marchio registrato contenente il 16% di metil aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-ossopentanoato]) e per la superiorità rispetto al placebo. La sorgente di luce rossa era una lampada a spettro ridotto (Aktilite CL 128 o Omnilux PDT) o una

lampada con spettro più ampio e continuo (Waldmann PDT 1200 L, o Hydrosun Photodyn 505 o 750). L'endpoint primario era l'eliminazione completa delle lesioni nel paziente 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica. Ameluz (78,2%) si è rivelato molto più efficace di MAL (64,2%, [97,5%-intervallo di confidenza: 5,9; ∞]) e del placebo (17,1%, [95%-intervallo di confidenza: 51,2; 71,0]). I tassi complessivi di eliminazione delle lesioni erano più elevati per Ameluz (90,4%) rispetto a MAL (83,2%) e placebo (37,1%). I tassi di eliminazione e la tollerabilità dipendevano dalla sorgente di luce impiegata. La tabella seguente presenta l'efficacia e le reazioni avverse, quale dolore transitorio ed eritema, riscontrate nella sede di applicazione durante la terapia fotodinamica con diverse sorgenti di luce.

Tabella 2a: Efficacia e reazioni avverse (dolore transitorio ed eritema) riscontrati nella sede di applicazione durante la terapia fotodinamica con diverse sorgenti di luce per il trattamento di AK nello studio clinico ALA-AK-CT002

Sorgente di luce	Medicinale	Eliminazione totale nel paziente (%)	Eritema in sede di applicazione (%)			Dolore in sede di applicazione (%)		
			lieve	moderato	severo	lieve	moderato	severo
Spettro ridotto	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Ampio spettro	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

L'efficacia clinica è stata nuovamente valutata in occasione delle visite di controllo dopo 6 e 12 mesi dall'ultima terapia fotodinamica. I tassi di recidiva dopo 12 mesi erano leggermente migliori per Ameluz (41,6%, [95%-intervallo di confidenza: 34,4; 49,1]) rispetto a MAL (44,8%, [95%-intervallo di confidenza: 36,8; 53,0]) e dipendevano dallo spettro di luce utilizzato per l'irraggiamento, a favore delle lampade con spettro ridotto. Prima della decisione di sottoporsi alla terapia fotodinamica, è opportuno tenere conto che la probabilità per un soggetto di eliminare totalmente le lesioni a 12 mesi dall'ultimo trattamento era del 53,1% o del 47,2% per il trattamento con Ameluz e del 40,8% o del 36,3% per il trattamento con MAL utilizzando, rispettivamente, lampade a spettro ridotto o tutti i tipi di lampade. La probabilità per i pazienti del gruppo Ameluz di necessitare di un unico trattamento e di eliminare completamente le lesioni dopo 12 mesi dall'ultima terapia fotodinamica era del 32,3%, per i pazienti del gruppo MAL era del 22,4% in media con tutte le lampade.

Il risultato cosmetico valutato 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica (con punteggio di base 0 escluso) è stato giudicato: molto buono o buono dal 43,1% dei soggetti del gruppo Ameluz, dal 45,2% del gruppo MAL e dal 36,4% del gruppo placebo; e insoddisfacente o ridotto rispettivamente per il 7,9%, 8,1% e 18,2% dei soggetti.

Nello studio ALA-AK-CT003, Ameluz è stato anche confrontato con il trattamento placebo in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 122 pazienti AK. La sorgente di luce rossa forniva uno spettro ridotto di circa 630 nm a una dose di luce pari a 37 J/cm² (Aktelite CL 128) o uno spettro continuo e più ampio nell'intervallo compreso tra 570 e 670 nm a una dose di luce di 170 J/cm² (Photodyn 750). L'endpoint primario era un'eliminazione completa delle lesioni nel paziente 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica. La terapia fotodinamica con Ameluz (66,3%) è risultata molto più efficace di quella con placebo (12,5%, p <0,0001). L'eliminazione totale delle lesioni è stata più elevata con Ameluz (81,1%) rispetto al placebo (20,9%). I tassi di eliminazione e la tollerabilità dipendevano dalla sorgente di luce impiegata in favore di quella con spettro ridotto. L'efficacia clinica è stata mantenuta durante i periodi di follow-up 6 e 12 mesi dopo l'ultima terapia fotodinamica. Prima della decisione di sottoporsi alla terapia fotodinamica è opportuno tenere conto che la probabilità per un soggetto di eliminare totalmente le lesioni a 12 mesi dall'ultimo trattamento era del 67,5% o 46,8% per il trattamento con Ameluz utilizzando, rispettivamente, lampade a spettro ridotto o tutti i tipi di lampade. La probabilità che un paziente necessitasse di un unico trattamento con Ameluz e che le lesioni venissero eliminate completamente dopo 12 mesi era del 34,5% in media con tutte le lampade.

Tabella 2b: Efficacia e reazioni avverse (dolore transitorio ed eritema) riscontrati nella sede di applicazione durante la terapia fotodinamica con diverse sorgenti di luce per il trattamento di AK nello studio clinico ALA-AK-CT003

Sorgente di luce	Medicinale	Eliminazione totale nel paziente (%)	Eritema in sede di applicazione (%)			Dolore in sede di applicazione (%)		
			lieve	moderato	severo	lieve	moderato	severo
Spettro ridotto	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Ampio spettro	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

In entrambi gli studi AK ALA-AK-CT002 e -CT003 i tassi di eliminazione sono stati superiori in seguito a irraggiamento con dispositivi a spettro di luce ridotto, ma l'incidenza e l'intensità delle patologie relative alla sede di somministrazione (ad es. eritema, dolore transitorio) aumentavano nei pazienti sottoposti a irraggiamento con tali dispositivi (vedere tabelle precedenti e paragrafo 4.8).

Il risultato cosmetico è stato valutato come molto buono o buono dal 47,6% dei soggetti del gruppo Ameluz rispetto al 25,0% dei soggetti del gruppo placebo. Mentre si è trattato di un risultato cosmetico insoddisfacente o ridotto per il 3,8% dei soggetti del gruppo Ameluz e per il 22,5% dei pazienti del gruppo placebo.

La cancerizzazione di campo è caratterizzata da un'area della pelle dove sono presenti lesioni causate da cheratosi attinica ed è probabile che vi sia un'area sottostante e circostante con danno attinico (un concetto noto come cancerizzazione di campo o cambiamento di campo); l'estensione di quest'area potrebbe non essere evidente visivamente o all'esame fisico. In un terzo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, ALA-AK-CT007, nel quale sono stati arruolati 87 pazienti, Ameluz è stato confrontato con il placebo su interi campi di trattamento (cancerizzazione di campo) comprendenti da 4 a 8 lesioni di cheratosi attinica in un'area di campo di massimo 20 cm². La sorgente di luce rossa emanava uno spettro ristretto di circa 635 nm con una dose di luce di 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz era superiore al placebo in termini di percentuali di eliminazione completa nel paziente (90,9% vs. 21,9%, rispettivamente, per Ameluz e il placebo; $p < 0,0001$) e di percentuali di eliminazione completa della lesione (rispettivamente 94,3% vs. 32,9%; $p < 0,0001$), in base ai controlli 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica. Nel 96,9% dei pazienti con cheratosi attinica sul viso o sulla fronte sono state eliminate tutte le lesioni, nell'81,8% dei pazienti con cheratosi attinica sul cuoio capelluto l'eliminazione è stata completa. Le lesioni di severità lieve sono state eliminate per il 99,1% vs. 49,2%, quelle di severità moderata per il 91,7% vs. 24,1%, rispettivamente, con il trattamento con Ameluz e placebo. Dopo 1 sola terapia fotodinamica è stata ottenuta l'eliminazione completa nel paziente nel 61,8% vs. 9,4% e l'eliminazione completa delle lesioni nell'84,2% vs. 22,0%, rispettivamente, con il trattamento con Ameluz e placebo.

L'efficacia clinica è stata mantenuta nei periodi di follow-up di 6 e 12 mesi dopo l'ultima terapia fotodinamica. Dopo il trattamento con Ameluz, il 6,2% delle lesioni ha presentato una recidiva dopo 6 mesi e un altro 2,9% dopo 12 mesi, rispettivamente (placebo: 1,9% dopo 6 mesi e un altro 0% dopo 12 mesi, rispettivamente). Le percentuali di recidiva nei pazienti sono state 24,5% e 14,3% dopo 6 mesi e un altro 12,2% e 0% dopo 12 mesi, rispettivamente, per Ameluz e il placebo.

Il trattamento di campo utilizzato in questo studio ha consentito la valutazione delle variazioni qualitative cutanee al basale e 6 e 12 mesi dopo l'ultima terapia fotodinamica in termini di severità. Nella tabella riportata di seguito sono elencate le percentuali di pazienti con compromissione cutanea prima della terapia fotodinamica. Tutti i parametri cutanei qualitativi nell'area trattata sono migliorati progressivamente fino all'intervallo di osservazione di follow-up a 12 mesi.

Tabella 3a: parametri cutanei qualitativi nell'area trattata durante il follow-up a 12 mesi (ALA-AK-CT007)

Tipo di compromissione cutanea	Severità	AMELUZ		Placebo	
		Prima della terapia fotodinamica (%)	12 mesi dopo la terapia fotodinamica (%)	Prima della terapia fotodinamica (%)	12 mesi dopo la terapia fotodinamica (%)
Ruvidità/secchezza/desquamazione	Assente	15	72	11	58
	Lieve	50	26	56	35
	Moderata/Severa	35	2	33	8
Iperpigmentazione	Assente	41	76	30	62
	Lieve	52	24	59	35
	Moderata/Severa	7	0	11	4
Ipopigmentazione	Assente	54	89	52	69
	Lieve	43	11	44	27
	Moderata/Severa	4	0	4	4
Pigmentazione a chiazze o irregolare	Assente	52	82	48	73
	Lieve	44	17	41	15
	Moderata/Severa	4	2	11	12
Cicatrizzazione	Assente	74	93	74	89
	Lieve	22	7	22	12
	Moderata/Severa	4	0	4	0
Atrofia	Assente	69	96	70	92
	Lieve	30	4	30	8
	Moderata/Severa	2	0	0	0

B) Terapia fotodinamica con luce rossa per l'AK della regione di tronco, collo ed estremità

L'efficacia di Ameluz nel trattamento dell'AK in altre regioni corporee (estremità, tronco e collo) è stata confrontata con il trattamento con placebo in uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, intraindividuale (ALA-AK-CT010), che ha comparato 50 pazienti con 4-10 AK su lati opposti delle estremità e/o del tronco/collo. La sorgente di luce rossa forniva uno spettro ristretto di circa 635 nm a una dose di luce di 37 J/cm² (BF-RhodoLED). L'endpoint primario era l'eliminazione completa delle lesioni 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica. Ameluz è risultato superiore al placebo in termini di percentuali di eliminazione completa (86,0% vs. 32,9%, rispettivamente) e percentuali di eliminazione completa nel paziente (67,3% vs. 12,2% rispettivamente per Ameluz e il placebo), controllate 12 settimane dopo l'ultima PDT, mentre le percentuali di lesioni valutate come completamente eliminate dallo sperimentatore e simultaneamente risultate eliminate secondo l'istopatologia di una biopsia sono state inferiori in entrambi i gruppi: 70,2% nel gruppo Ameluz e 19,1% nel gruppo placebo.

C) Terapia fotodinamica con luce solare naturale per l'AK di viso e cuoio capelluto

L'efficacia di Ameluz in combinazione con PDT a luce solare naturale è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, con osservatore cieco, intraindividuale, di fase III (ALA-AK-CT009), nel quale sono stati arruolati 52 pazienti con 3-9 AK su ogni lato del viso e/o del cuoio capelluto. Ameluz è stato studiato in termini di non inferiorità a una crema contenente il 16% di metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]) registrata per l'uso commerciale nella PDT a luce solare naturale. Ogni lato del viso/del cuoio capelluto è stato trattato con uno dei due prodotti. La PDT a luce solare naturale è stata effettuata all'aperto, con esposizione alla piena luce solare per 2 ore consecutive. Nelle giornate soleggiate, i pazienti potevano ripararsi all'ombra se si sentivano a disagio in piena luce solare. In caso di pioggia o tempo trascorso al chiuso, l'esposizione all'aperto è stata prolungata di conseguenza. Nei mesi invernali, in alcune regioni europee, la luce solare naturale può essere

insufficiente per il trattamento con Ameluz e luce solare. La terapia fotodinamica a luce solare naturale con Ameluz può essere effettuata tutto l'anno nell'Europa meridionale, da febbraio a ottobre nell'Europa centrale e da marzo a ottobre nell'Europa settentrionale.

Il tasso di eliminazione completa delle lesioni per Ameluz in combinazione con una singola PDT a luce solare naturale è stata del 79,8%, contro il 76,5% per il prodotto di confronto MAL. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di Ameluz rispetto a MAL crema [limite inferiore di confidenza al 97,5%: 0,0]. Gli eventi avversi e la tollerabilità dei due trattamenti erano paragonabili. L'efficacia clinica è stata rivalutata alle visite di follow-up 6 e 12 mesi dopo l'ultima PDT a luce solare naturale. Le percentuali di recidiva delle lesioni dopo 12 mesi sono state numericamente inferiori per Ameluz (19,5%) rispetto a MAL (31,2%).

Tabella 3b: eliminazione totale delle lesioni (percentuale di eliminazione completa delle singole lesioni) nello studio clinico ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Media \pm DS (%)	N	MAL Media \pm DS (%)	Limite inferiore di confidenza del 97,5%	Valore P
PPS – non inferiorità	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – superiorità	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Trattamento del carcinoma basocellulare (BCC):

L'efficacia e la sicurezza di Ameluz per il trattamento del carcinoma basocellulare (BCC) con spessore <2 mm sono state valutate in 281 pazienti arruolati in una sperimentazione clinica di fase III (ALA-BCC-CT008). In questo studio, 138 pazienti in totale sono stati trattati con Ameluz. Tutti i pazienti presentavano da 1 a 3 lesioni BCC sul viso/sulla fronte, aree calve del cuoio capelluto, estremità e/o collo/tronco. In questo studio, è stata testata la terapia fotodinamica con Ameluz per la non inferiorità rispetto a una crema contenente il 16% di metil aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-ossopentanoato]). La sorgente di luce rossa forniva uno spettro ristretto di circa 635 nm a una dose di luce di 37 J/cm² (BF-RhodoLED). L'endpoint primario era l'eliminazione completa delle lesioni 12 settimane dopo l'ultima terapia fotodinamica.

La percentuale di clearance completa dei pazienti per Ameluz è stata del 93,4%, e del 91,8% per il prodotto di confronto MAL. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di Ameluz rispetto alla crema MAL [97,5% -intervallo di confidenza -6,5]. Delle lesioni BCC, il 94,6% è stato eliminato con Ameluz, il 92,9% con MAL. Per il BCC nodulare, l'89,3% delle lesioni è stato eliminato con Ameluz, il 78,6% con MAL. Gli eventi avversi e la tollerabilità erano confrontabili per entrambi i trattamenti. L'efficacia clinica è stata rivalutata durante il corso delle visite di follow-up 6 e 12 mesi dopo l'ultima terapia fotodinamica. Le percentuali di recidiva delle lesioni dopo 6 e 12 mesi sono state del 2,9% e 6,7%, rispettivamente, per Ameluz, e del 4,3% e 8,2% per MAL.

Tabella 4: Efficacia della PDT nel trattamento del BCC per tutti i pazienti e sottogruppi selezionati nello studio clinico ALA-BCC-CT008

	Ameluz Numero di pazienti n (%)	Ameluz Clearance completa dei pazienti n (%)	Ameluz Clearance completa della lesione n (%)	MAL Numero di pazienti (%)	MAL Clearance completa dei pazienti n (%)	MAL Clearance completa della lesione n (%)
Totale	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Sottogruppi:						
Pazienti con più di 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.p.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.p.
Superficiale (esclusivamente)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulare (esclusivamente)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)

Altri (inclusi i BCC misti s/n)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Spessore >1 mm	n.p.	n.p.	8/11 (72,7)	n.p.	n.p.	8/12 (66,7)
BCC sulla testa (esclusivamente)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC sul tronco (esclusivamente)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

La distribuzione dei pazienti nei sottogruppi era simile per i due prodotti ed è rappresentativa della distribuzione nella popolazione generale, dove più del 70% dei BCC è localizzato nella regione della testa/del tronco. I BCC localizzati in questa regione appartengono per la maggior parte al sottotipo superficiale. In conclusione, benché le dimensioni dei sottogruppi siano insufficienti per trarre conclusioni significative su singoli gruppi, la distribuzione dei due prodotti nei sottogruppi rilevanti è molto simile. Pertanto, non appare plausibile che questo possa influire negativamente sull'affermazione di non inferiorità dell'endpoint primario dello studio o sulle tendenze generali osservate in tutti i sottogruppi.

In uno studio clinico volto a valutare il potenziale di sensibilizzazione di ALA in 216 soggetti sani, 13 soggetti (6%) hanno sviluppato una dermatite da contatto allergica dopo esposizione continua per 21 giorni a dosi di ALA superiori a quelle normalmente utilizzate nel trattamento della cheratosi attinica. In condizioni di trattamento regolari non sono stati osservati casi di dermatite da contatto allergica.

La severità della lesione da cheratosi attinica è stata classificata in base alla scala descritta da Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grado		Descrizione clinica del grado di severità
0	nessuno	Assenza di lesioni da cheratosi attinica, né visibili né palpabili
1	lieve	Macule di colore rosa e piane senza segni di ipercheratosi e eritema, palpabilità minima, cheratosi attinica più palpabile che visibile.
2	moderato	Papule da rosa a rossiccio e placche eritematose con superficie ipercheratosica, cheratosi attinica moderatamente spessa, facilmente visibile e palpabile
3	severo	Cheratosi attinica molto spessa e/o evidente

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ameluz in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per cheratosi attinica. Per il carcinoma basocellulare esiste una deroga per la classe di medicinali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sono stati condotti studi *in vitro* riguardanti l'assorbimento cutaneo su pelle umana utilizzando Ameluz contenente acido 5-aminolevulinico radiomarcato (ALA). Dopo 24 ore l'assorbimento cumulativo medio (compreso l'accumulo nel derma) attraverso la pelle umana era pari allo 0,2% della dose somministrata. Non sono stati condotti studi corrispondenti su pelle umana con lesioni da cheratosi attinica e/o superficie irruvidita.

Distribuzione

In uno studio clinico di fase II, sono stati misurati i livelli sierici di acido 5-aminolevulinico e protoporfirina IX e i livelli di ALA nelle urine prima della somministrazione di Ameluz per il

trattamento fotodinamico e a 3 e 24 ore dallo stesso. Nessuno dei livelli misurati dopo la somministrazione era aumentato rispetto ai livelli naturali pre-dose, mostrando l'assenza di assorbimento sistemico rilevante in seguito a somministrazione topica.

Uno studio di PK per valutare l'utilizzo massimo è stato condotto in 12 pazienti con almeno 10 lesioni da cheratosi attinica da lievi a moderate sul viso o sulla fronte. Sono stati applicati un intero tubo di placebo e Ameluz seguiti da terapia fotodinamica con sequenza fissa e periodo di sospensione di 7 giorni per valutare le concentrazioni plasmatiche di ALA e PpIX al basale e dopo Ameluz. Nella maggior parte dei pazienti è stato osservato un aumento fino a 2,5 volte delle concentrazioni plasmatiche di base di ALA nelle prime 3 ore successive all'applicazione di Ameluz; tale aumento rimane tuttavia entro l'intervallo normale delle concentrazioni endogene di ALA riportate e pubblicate in precedenza. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita PpIX erano generalmente basse in tutti i pazienti e in nessun paziente è stato osservato un aumento evidente delle concentrazioni plasmatiche di PpIX dopo l'applicazione di Ameluz.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi sulla tossicità dermica o di studi riportati nella letteratura di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione. Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con ALA.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma di xantano
Fosfatidilcolina di soia
Polisorbato 80
Trigliceridi a catena media
Alcol isopropilico
Fosfato disodico diidrato
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Benzoato di sodio (E211)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo chiuso: 24 mesi
Dopo la prima apertura: 4 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Tenere il tubo ben chiuso dopo la prima apertura.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una scatola esterna contenente un tubetto in alluminio con vernice epossifenolica all'interno e sigillo in lattice, cappuccio a vite in polietilene ad alta densità. Ciascun tubetto contiene 2 g di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ogni lampada deve essere utilizzata seguendo le indicazioni del manuale d'uso. Utilizzare esclusivamente lampade con marchio CE, dotate dei necessari filtri e/o specchi riflettenti al fine di ridurre al minimo l'esposizione al calore, alla luce blu (solo per la PDT a luce rossa) e alla radiazione ultravioletta (UV). Le specifiche tecniche del dispositivo devono essere controllate prima di utilizzare una sorgente di luce specifica ed è necessario rispettare i requisiti per lo spettro di luce previsto. Il paziente e il personale medico che esegue la terapia fotodinamica devono rispettare le istruzioni di sicurezza fornite unitamente alla fonte luminosa utilizzata. Durante l'irraggiamento, il paziente e il personale medico devono indossare occhiali protettivi adatti per la PDT a luce rossa e, laddove raccomandato, per la PDT a luce solare artificiale. Non è necessario proteggere la superficie cutanea sana che circonda le lesioni sottoposte a trattamento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. EU/1/11/740/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 dicembre 2011

Data del rinnovo più recente: 21 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ameluz 78 mg/g gel
acido 5-aminolevulinico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un grammo (g) contiene 78 mg di acido 5-aminolevulinico (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gomma di xantano, fosfatidilcolina di soia, polisorbato 80, trigliceridi a catena media, alcol isopropilico, fosfato disodico diidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, benzoato di sodio (E211), acqua depurata. Per maggiori informazioni, vedere foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso cutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad
Eliminare 4 mesi dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Tenere il tubo ben chiuso dopo la prima apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. EU/1/11/740/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero} [codice del prodotto]

SN {numero} [numero di serie]

NN {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Tubetto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ameluz 78 mg/g gel
acido 5-aminolevulinico
uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 g

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Ameluz 78 mg/g gel
acido 5-aminolevulinico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Ameluz e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ameluz
3. Come usare Ameluz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ameluz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ameluz e a cosa serve

Ameluz contiene il principio attivo acido 5-aminolevulinico. È utilizzato nel **trattamento** di:

- **cheratosi attiniche** che presentano lesioni con palpabilità minima fino a lesioni moderatamente spesse o campi interi affetti da cheratosi attinica negli adulti. Le cheratosi attiniche sono modifiche nello strato cutaneo esterno che possono causare cancro della pelle.
- trattamento del **carcinoma basocellulare** superficiale e/o nodulare non adatto al trattamento chirurgico a causa di possibile morbilità correlata al trattamento e/o a un insoddisfacente risultato cosmetico negli adulti. Il carcinoma basocellulare è un cancro della cute che può causare chiazze rossastre, squamose o uno o più piccoli ponfi che sanguinano facilmente e non guariscono.

Dopo l'applicazione, il principio attivo di Ameluz diventa una sostanza fotoattiva che si accumula nelle cellule interessate. L'irraggiamento con una luce idonea produce molecole reattive contenenti ossigeno che agiscono a danno delle cellule bersaglio. Questa terapia è denominata terapia fotodinamica (PDT).

2. Cosa deve sapere prima di usare Ameluz

Non usi Ameluz

- Se è **allergico** a
 - acido 5-aminolevulinico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
 - sostanze fotoattive note come porfirine
 - soia o arachidi
- Se soffre di **porfiria**, ovvero alterazione della formazione di pigmento negli eritrociti.
- Se soffre di **altre affezioni della pelle provocate** o aggravate dall'esposizione alla **luce**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ameluz.

- In casi molto rari la terapia fotodinamica può aumentare il rischio di perdere temporaneamente la memoria.
- L'uso di Ameluz non è raccomandato se usa immunosoppressori.

- Evitare di applicare Ameluz
 - sulle lesioni sanguinanti.
 - negli occhi o nelle membrane mucose
 - su aree cutanee affette da altre malattie o con tatuaggi perché ciò potrebbe ostacolare l'esito positivo e la valutazione del trattamento.
- Una preparazione intensiva delle lesioni (ad es. *peeling* chimico seguito da ablazione laser) può portare a un aumento del dolore durante la PDT.
- Prima del trattamento interrompere qualsiasi terapia con raggi UV.
- Evitare di esporre alla luce solare le lesioni trattate e la pelle circostante per circa 48 ore dopo il trattamento.

Bambini e adolescenti

Le cheratosi attiniche e i carcinomi basocellulari non colpiscono i bambini e gli adolescenti, tranne in casi estremamente rari.

Altri medicinali e Ameluz

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se utilizza medicinali che aumentano le reazioni allergiche o altre reazioni dannose in seguito all'esposizione al sole, come

- **Iperico** o relativi preparati: medicinali per il trattamento della depressione
- **griseofulvina**: medicinale per il trattamento di infezioni fungine
- **medicinali diuretici** che determinano un aumento della produzione di urina, i nomi dei principi attivi terminano principalmente con “tiazide” o “tizide”, come idroclorotiazide
- alcuni **medicinali per il trattamento del diabete**, come glibenclamide, glimepiride
- **medicinale per il trattamento di disturbi mentali, nausea o vomito** con principi attivi che terminano principalmente in “azine”, come fenotiazine
- **medicinali per il trattamento di infezioni batteriche** i cui principi attivi hanno un nome che inizia per “sulfa” o termina con “ossacina” o “ciclina”, come tetraciclina

Gravidanza e allattamento

Ameluz non è raccomandato durante la gravidanza, per le insufficienti conoscenze al riguardo. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto per 12 ore dopo l'applicazione di Ameluz.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ameluz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ameluz contiene

- 2,4 mg di benzoato di sodio (E211) in ogni grammo di gel. Il benzoato di sodio può causare un'irritazione locale.
- fosfatidilcolina di soia: non utilizzare questo medicinale in caso di allergia alle arachidi o alla soia.

3. Come usare Ameluz

Ameluz è usato esclusivamente sulla pelle. Il trattamento consiste nell'applicazione di Ameluz seguita dall'esposizione alla luce. Una seduta di terapia può essere prevista per lesioni singole o multiple o interi campi di trattamento. La sorgente di luce per il trattamento di lesioni o campi di cheratosi attinica può essere la luce solare (naturale o artificiale) o una speciale lampada a luce rossa. Il medico deciderà quale opzione terapeutica usare, a seconda delle sue lesioni.

La sorgente di luce per la PDT deve sempre essere una lampada a luce rossa per il trattamento della cheratosi attinica delle regioni corporee di tronco, collo ed estremità e del carcinoma basocellulare.

Trattamento di lesioni o campi di cheratosi attinica e carcinoma basocellulare con una lampada a luce rossa

L'uso di Ameluz con una lampada a luce rossa richiede un'attrezzatura particolare e una conoscenza specifica della terapia fotodinamica. Per questo motivo, il trattamento viene effettuato in uno studio medico.

Preparazione delle lesioni

L'area di applicazione va pulita con un tampone di cotone imbevuto di alcool per sgrassare la pelle. Desquamazioni e croste vengono rimosse accuratamente e tutte le superfici delle lesioni vengono delicatamente irruvidite. Occorre prestare attenzione affinché non si verifichino emorragie.

Applicazione del gel

Ameluz viene applicato formando una pellicola di circa 1 mm di spessore su tutte le lesioni o i campi e su circa 5 mm dell'area circostante utilizzando una spatola o con la punta delle dita indossando dei guanti. È necessario mantenere una distanza di almeno 1 cm da occhi e mucose. In caso di contatto accidentale, sciacquare con acqua. Il gel viene lasciato asciugare per 10 minuti circa prima di coprire l'area da trattare con un bendaggio che impedisca il passaggio della luce. Il bendaggio viene rimosso dopo 3 ore e il gel residuo viene eliminato.

Irraggiamento con una lampada a luce rossa

Dopo la pulizia delle lesioni, l'intera area da trattare viene irraggiata con una sorgente di luce rossa. L'efficacia e gli effetti indesiderati, come il dolore temporaneo, dipendono dalla sorgente luminosa impiegata. Durante la terapia, il paziente e il personale medico devono rispettare le istruzioni di sicurezza fornite unitamente alla fonte luminosa utilizzata. Durante l'irraggiamento, tutti devono indossare occhiali protettivi adatti. Non è necessario proteggere la superficie cutanea sana, non sottoposta al trattamento.

Trattamento di lesioni e campi di cheratosi attinica di viso e cuoio capelluto con luce solare naturale

Considerazioni prima del trattamento

Effettuare il trattamento con luce solare naturale solo se le condizioni sono tali da potersi trattenere comodamente all'aperto per due ore (con temperature >10°C). Non effettuare il trattamento con luce solare naturale se piove o è probabile che piova.

Preparazione delle lesioni

Applicare una crema solare 15 min prima del trattamento delle lesioni per proteggere la pelle esposta al sole. Usare soltanto creme solari con filtro chimico e fattore di protezione 30 o superiore. Non usare creme solari con filtri fisici come biossido di titanio, ossido di zinco ecc., perché inibiscono l'assorbimento della luce e possono quindi compromettere l'efficacia della terapia.

Pulire l'area di applicazione con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per sgrassare la pelle. Rimuovere accuratamente desquamazioni e croste e irruvidire delicatamente tutte le superfici delle lesioni. Prestare attenzione a evitare emorragie.

Applicazione del gel

Applicare uno strato sottile di Ameluz su tutte le lesioni o i campi e su circa 5 mm dell'area circostante con la punta delle dita, indossando dei guanti, o con una spatola.

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose, mantenendo una distanza di almeno 1 cm. In caso di contatto, sciacquare con acqua.

Un bendaggio occlusivo non è necessario. Non rimuovere il gel durante l'intera PDT a luce solare naturale.

Irraggiamento con luce solare naturale per il trattamento delle cheratosi attiniche

Se le condizioni sono favorevoli (vedere sopra; Considerazioni prima del trattamento), uscire all'aperto entro 30 minuti dall'applicazione del gel e trattenersi in piena luce solare per 2 ore consecutive. Se fa molto caldo è accettabile ripararsi all'ombra. Un'interruzione del tempo trascorso

all'aperto va compensata con un tempo di irraggiamento maggiore. Rimuovere con acqua il gel rimanente dopo le due ore di esposizione alla luce.

Trattamento di lesioni e campi di cheratosi attinica di viso e cuoio capelluto con una lampada a luce solare artificiale

L'uso di Ameluz con una lampada a luce solare artificiale richiede un'attrezzatura particolare e una conoscenza specifica della terapia fotodinamica. Per questo motivo, il trattamento viene effettuato in uno studio medico.

Preparazione delle lesioni

L'area di applicazione va pulita con un tampone di cotone imbevuto di alcool per sgrassare la pelle. Desquamazioni e croste vengono rimosse accuratamente e tutte le superfici delle lesioni vengono delicatamente irruvidite. Occorre prestare attenzione affinché non si verifichino emorragie.

Applicazione del gel

Applicare uno strato sottile di Ameluz su tutte le lesioni o i campi e su circa 5 mm dell'area circostante utilizzando una spatola o con la punta delle dita indossando dei guanti. È necessario mantenere una distanza di almeno 1 cm da occhi e mucose. In caso di contatto, sciacquare con acqua.

Incubazione e irraggiamento con una lampada a luce solare artificiale

Dopo l'applicazione, la durata totale del trattamento (comprensiva di incubazione e irraggiamento) deve essere di 2 ore e non deve superare le 2,5 ore. Tuttavia, l'irraggiamento deve iniziare entro 30 minuti-1 ora dall'applicazione del gel. Un bendaggio occlusivo non è necessario durante l'incubazione. Può essere utilizzato facoltativamente, ma deve essere rimosso al più tardi prima dell'irraggiamento. Durante la terapia, il paziente e l'operatore devono rispettare le istruzioni di sicurezza fornite unitamente alla fonte luminosa utilizzata. Non è necessario proteggere la superficie cutanea sana, non sottoposta al trattamento. Rimuovere il gel rimanente al termine dell'esposizione alla luce.

Numero di trattamenti

- Le lesioni e i campi di cheratosi attinica vengono trattati in una seduta
- Il carcinoma basocellulare viene trattato in due sedute, a un intervallo di una settimana tra una seduta e l'altra.

Le lesioni trattate devono essere valutate 3 mesi dopo il trattamento. Il medico valuterà la risposta di ogni lesione cutanea e a questo punto il trattamento dovrà eventualmente essere ripetuto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. In circa 9 casi su 10 si verificano effetti indesiderati in corrispondenza della sede di applicazione, questo indica che le cellule interessate rispondono al trattamento.

In genere, gli effetti indesiderati hanno un'intensità da lieve a moderata e si verificano durante l'irraggiamento o da 1 a 4 giorni dopo lo stesso. Tuttavia, in alcuni casi possono persistere per 1 o 2 settimane o per periodi più lunghi. In rari casi, a causa di reazioni avverse, ad es. dolore, può essere necessario interrompere o sospendere l'irraggiamento. Dopo periodi più lunghi, il trattamento con Ameluz determina spesso un miglioramento continuo dei parametri di qualità della pelle.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati segnalati con l'uso di Ameluz con una lampada a luce rossa. Lo studio condotto usando Ameluz con luce solare naturale o artificiale ha evidenziato tipi di effetti indesiderati simili, ma meno intensi, in particolare per quanto riguarda il dolore. Sono state osservate reazioni nella sede di applicazione prima dell'uso della luce.

Molto comune: può verificarsi in più di 1 persona su 10

- reazioni nella sede di applicazione
 - arrossamento cutaneo
 - dolore (compreso dolore urente)
 - irritazione
 - prurito
 - gonfiore dei tessuti a causa di liquido in eccesso
 - formazione di croste
 - desquamazione della pelle
 - indurimento
 - sensazioni anomale, come formicolio, pizzicore o intorpidimento

Comune: può verificarsi fino a 1 persona su 10

- reazioni nella sede di applicazione
 - vescicole
 - secrezioni
 - abrasione
 - altra reazione
 - fastidio
 - maggiore sensibilità al dolore
 - sanguinamento
 - sensazione di calore
- cefalea

Non comune: può verificarsi in 1 persona su 100

- reazioni nella sede di applicazione
 - cambiamento di colore
 - pustole
 - ulcere
 - gonfiore
 - infiammazione
 - eczema con pustole
 - reazione allergica¹
- vescicole
- pelle secca
- gonfiore delle palpebre a causa di liquido in eccesso, visione offuscata o compromissione della visione
- sensazione sgradevole e anomala al tatto
- brividi
- sensazione di calore, febbre, vampata di calore
- perdita temporanea della memoria¹
- dolore
- nervosismo
- secrezione dalla ferita
- affaticamento
- eruzione cutanea, puntini rossi o viola sul corpo
- ulcere
- gonfiore
- tensione della pelle

¹ Dati ottenuti dopo l'immissione in commercio

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di

segnalazione riportata nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ameluz

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Tenere il tubo ben chiuso dopo la prima apertura. Eliminare i tubi aperti 4 mesi dopo l'apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ameluz

- Il principio attivo è acido 5-aminolevulinico.
1 g di Ameluz contiene 78 mg di acido 5-aminolevulinico (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono:
fosfato disodico diidrato, alcol isopropilico, polisorbato 80, acqua depurata, benzoato di sodio (E211), sodio diidrogeno fosfato diidrato, fosfatidilcolina di soia, trigliceridi a catena media, gomma di xantano. Vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Ameluz e contenuto della confezione

Ameluz è un gel di colore da bianco a giallastro.

Ciascuna scatola contiene un tubetto in alluminio con 2 g di gel chiuso con un tappo a vite in polietilene.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.