

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um grama (g) de gel contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido

Um grama de gel contém 2,4 mg de benzoato de sódio (E211), 3 mg de fosfatidilcolina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de queratose actínica de gravidade ligeira a moderada (grau 1 a 2 de Olsen; ver secção 5.1) e cancerização de campo em adultos.

Tratamento do carcinoma basocelular superficial e/ou nodular não adequado para tratamento cirúrgico devido a possível morbidade relacionada com o tratamento e/ou a um resultado cosmético fraco em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia em adultos

Para o tratamento da queratose actínica (AK) no rosto ou no couro cabeludo, uma sessão de terapia fotodinâmica (com luz do dia natural ou com uma lâmpada de luz vermelha ou de luz do dia artificial) será usada para tratar uma ou mais lesões ou campos inteiros de cancerização (áreas de pele nas quais múltiplas lesões de AK estão envolvidas por uma área de lesão actínica, induzida pelo sol, num campo limitado).

Para tratamento da queratose actínica (AK) na região do pescoço, tronco ou extremidades, deve ser administrada uma sessão de terapia fotodinâmica com luz vermelha de espectro estreito.

As lesões ou campos de queratose actínica serão avaliadas três meses após o tratamento. Lesões ou campos tratados que não se resolveram completamente após 3 meses devem ser novamente tratados.

Para o tratamento do carcinoma basocelular (CBC), duas sessões de terapia fotodinâmica com uma lâmpada de luz vermelha serão usadas para tratar uma ou mais lesões com um intervalo de cerca de uma semana entre sessões. As lesões de carcinoma basocelular serão avaliadas três meses após o último tratamento. As lesões tratadas que não se resolveram completamente após 3 meses devem ser novamente tratados.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Ameluz na população pediátrica. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ameluz é para uso cutâneo.

Ameluz deve ser administrado sob a orientação de um médico, um enfermeiro ou outro profissional de saúde com experiência na utilização de terapia fotodinâmica. Nos casos em que é necessária uma lâmpada de luz vermelha ou de luz do dia artificial, o tratamento deve ser realizado por um profissional de saúde.

Tratamento da AK, cancerização de campo e CBC utilizando uma lâmpada de luz vermelha:

- a) *Preparação das lesões:* Antes da aplicação de Ameluz, todas as lesões devem ser limpas cuidadosamente com algodão embebido em etanol ou isopropanol para garantir que a pele fica desengordurada. É necessário eliminar cuidadosamente todas as escamas e crostas e raspar suavemente toda a superfície das lesões. É necessário tomar cuidado para evitar hemorragias. As lesões de CBC nodulares são frequentemente cobertas por uma camada intacta de queratina na epiderme que deve ser removida. O material tumoral exposto deve ser cuidadosamente removido sem se fazer qualquer tentativa de excisar para além das margens do tumor.
- b) *Aplicação do gel:* Ameluz deve ser aplicado na área da lesão ou em campos inteiros de cancerização e em cerca de 5 mm da área circundante como uma camada de cerca de 1 mm de espessura (cerca de 20 cm² de área por bisnaga). O gel deve ser aplicado com as pontas dos dedos protegidas por luvas ou com uma espátula e deve-se deixá-lo secar durante cerca de 10 minutos e só depois colocar na área a ser tratada, um penso que impeça totalmente a passagem de luz. Após 3 horas de incubação, o penso deve ser retirado e o gel remanescente removido. O gel pode ser aplicado na pele saudável em redor das lesões. Evitar o contacto direto de Ameluz com os olhos e membranas mucosas (manter uma distância de 1 cm). No caso de contacto acidental, é recomendado enxaguar com água.
- c) *Iluminação:* Após a limpeza das lesões, a área total de tratamento será iluminada com uma fonte de luz vermelha, ou com um espectro estreito de cerca de 630 nm e uma dose de luz de aproximadamente 37 J/cm² ou com um espectro mais largo e contínuo, dentro do intervalo de 570 a 670 nm, com uma dose de luz de 75 a 200 J/cm². É importante aplicar a dose de luz correta. A dose total de luz é determinada por fatores como a irradiância (ou equivalente), a dimensão do campo de luz, a distância entre a lâmpada e a superfície da pele e o tempo de iluminação. Estes fatores variam consoante o tipo de lâmpada. A dose de luz aplicada deve ser monitorizada caso exista disponível um detetor adequado. Durante o processo de iluminação, a lâmpada deve estar fixa e à distância da superfície da pele que vem indicada no manual do utilizador. Ver também a secção 6.6.
Recomenda-se a utilização de uma lâmpada de espectro estreito para obtenção de taxas mais elevadas de eliminação das lesões. Pode ser considerado tratamento sintomático das reações adversas localizadas transitórias. Se a luz de espectro estreito não for tolerada, pode optar-se pela utilização de um espectro de luz mais largo e contínuo (ver secções 4.8 e 5.1).

Nota: A eficácia de Ameluz no tratamento da AK na região do tronco, pescoço e extremidades apenas foi demonstrada no âmbito da terapia fotodinâmica (TFD) de espectro estreito. Não existem dados para estas regiões usando a TFD com lâmpadas de espectro largo ou com a TFD com luz do dia natural ou artificial.

As lesões devem ser reavaliadas ao fim de três meses, sendo que, nessa altura quaisquer lesões ou campos residuais podem ser novamente tratados. Recomenda-se que a resposta das lesões do CBC possa ser confirmada por exame histológico de material de biopsia, se considerado necessário. Subsequentemente, recomenda-se uma cuidadosa monitorização clínica a longo prazo do CBC, com histologia, se necessário.

Tratamento da AK e cancerização de campo no rosto ou no couro cabeludo com luz do dia natural ou artificial:

a) *Considerações a ter antes do tratamento:*

A TFD com luz do dia natural só deve ser utilizada se as condições forem adequadas para se estar confortavelmente no exterior durante duas horas (com temperaturas >10 °C). Se o tempo estiver chuvoso, ou se houver probabilidade de chuva, não se deverá utilizar o tratamento com luz do dia natural.

Para a TFD com luz do dia natural, deve aplicar-se um protetor solar 15 min antes do pré-tratamento da lesão de modo a proteger a pele exposta ao sol. Deve ser utilizado apenas um protetor solar com filtros químicos e um FPS de 30 ou superior. Não se devem utilizar protetores solares com filtros físicos como o dióxido de titânio, óxido de zinco, etc., já que estes inibem a absorção da luz e podem, por conseguinte, ter impacto na eficácia.

Para a TFD com luz do dia artificial, não é necessário protetor solar, uma vez que os doentes não estão expostos a luz ultravioleta durante a iluminação.

b) *Preparação das lesões:* Antes da administração de Ameluz, todas as lesões devem ser cuidadosamente limpas com um toalhete de algodão embebido em etanol ou isopropanol, para assegurar que a pele não está oleosa. Devem remover-se as escamas e crostas de modo preciso e todas as superfícies de lesão devem ser encrespadas suavemente. Deve ter-se cuidado para evitar fazer sangrar.

c) *Aplicação do gel:* Deve aplicar-se uma camada fina de Ameluz na zona da lesão ou na totalidade dos campos de cancerização e em aproximadamente 5 mm da área circundante com as pontas dos dedos protegidas com luvas ou com uma espátula. Não é necessário um penso oclusivo durante a incubação. Pode ser utilizado, opcionalmente, para a TFD com luz do dia artificial, mas deve ser retirado, o mais tardar, antes da iluminação. O gel pode ser aplicado sobre a pele saudável em redor das lesões. Deve evitar-se o contacto direto de Ameluz com os olhos ou membranas mucosas (manter uma distância de 1 cm). Em caso de contacto acidental, recomenda-se lavar bem com água. O gel não deve ser limpo durante toda a TFD com luz do dia.

d) *Incubação e iluminação utilizando a luz do dia para o tratamento da AK:*

TFD com luz do dia natural:

Se as condições forem adequadas (ver secção a. *Considerações a ter antes do tratamento*), os doentes deverão sair para o exterior no período de 30 minutos após a aplicação do gel e permanecer sob a luz do dia durante 2 horas. É aceitável procurar abrigo à sombra quando o tempo está muito quente. A interrupção do tempo de permanência no exterior deve ser compensada com uma exposição mais prolongada à iluminação. O gel remanescente deve ser removido depois de completada a exposição à luz solar.

TFD com luz do dia artificial:

Para garantir que ocorre síntese suficiente de fotoporfirina IX (PpIX), o tempo de tratamento total (abrangendo a incubação e a iluminação) deve ser de 2 horas e não deve exceder as 2,5 horas. Contudo, a iluminação deve ter início no prazo de 0,5 a 1 hora após a aplicação do gel, para evitar acumulação excessiva de PpIX, o que pode resultar num aumento da sensação de dor. O tempo de iluminação pode variar devido a diversas características (p. ex., irradiância e espectro de luz) dos dispositivos médicos com marcação CE para TFD com luz do dia artificial. Os dispositivos devem ter um espectro contínuo ou intermitente que abranja um ou mais picos/bandas de absorção da PpIX no intervalo entre 400 nm e 750 nm. Todos os dispositivos de luz do dia artificial estudados com atividade comprovada de ativação da PpIX abrangiam, pelo menos, o pico de absorção da PpIX no vermelho, por volta dos 631 nm. Para garantir que é administrada a dose de luz correta, a dose de luz e as condições de iluminação recomendadas nos manuais do utilizador dos dispositivos de luz do dia artificial devem ser levadas em consideração. Contudo, a dose mínima aplicada na superfície da lesão não deve ser inferior a ~14 J/cm². O doente e o operador devem cumprir as instruções de segurança fornecidas com a fonte de luz. O gel restante deve ser retirado após a conclusão da exposição à luz.

As lesões devem ser reavaliadas ao fim de três meses, sendo que, nessa altura quaisquer lesões ou campos residuais podem ser novamente tratadas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância activa, às porfirinas, à soja ou ao amendoim, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Porfíria.
- Fotodermatoses conhecidas de patologia e frequência variadas: por exemplo, distúrbios metabólicos como a aminoacidúria, distúrbios idiopáticos ou imunitários como a reacção luminosa polimórfica, distúrbios genéticos como xeroderma pigmentosum e doenças causadas ou agravadas pela exposição à luz do sol, como o lúpus eritematoso ou o pênfigo eritematoso.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de amnésia global transitória (AGT)

A terapia fotodinâmica (TFD) pode ser um fator precipitante da amnésia global transitória em casos muito raros. Embora se desconheça o mecanismo exato, o stress e a dor associados à TFD podem aumentar o risco de se desenvolver amnésia transitória. Se se observar amnésia, a TFD tem de ser imediatamente descontinuada (ver secção 4.8).

Utilização de imunossuppressores

Uma vez que a resposta inflamatória é importante para o efeito da TFD, os ensaios que investigaram a eficácia e segurança de Ameluz excluíram doentes que estavam a ser submetidos a tratamento com terapêutica imunossupressora. Não existe qualquer experiência com a utilização de Ameluz em doentes a tomar imunossuppressores. Por conseguinte, a utilização de imunossuppressores durante o tratamento com Ameluz não é recomendada.

Ameluz não deve ser utilizado em lesões hemorrágicas

Qualquer hemorragia deve ser parada antes da aplicação do gel. Não existe experiência sobre a utilização de Ameluz em doentes com deficiências de coagulação adquirida ou hereditária ou em doentes imunossuprimidos. Deve ter-se especial cuidado para evitar hemorragias durante a preparação da lesão nestes doentes (ver secção 4.2).

Risco de irritação de membranas mucosas e oculares

Ameluz pode causar irritação de membranas mucosas ou oculares. O excipiente benzoato de sódio pode provocar reacções alérgicas ligeiras a nível cutâneo, ocular e das mucosas. Deve ter-se especial cuidado para evitar a aplicação de Ameluz nos olhos ou em membranas mucosas. No caso de contacto acidental, o local deve ser lavado com água.

Ameluz não deve ser utilizado em áreas de pele afetadas por outras doenças ou com tatuagens

O êxito e a avaliação do tratamento podem ficar comprometidos se a área a ser tratada estiver afectada pela presença de doenças cutâneas (p. ex., inflamação da pele, infeção localizada, psoríase, eczema e cancro de pele malignos que não os indicados) ou tatuagens. Não existe informação perante estas situações.

A preparação intensiva de lesões pode resultar em aumento da dor

Alguns protocolos de preparação intensiva de lesões (p. ex., *peeling* químico seguido de laser ablativo) podem aumentar a frequência e a intensidade da sensação de dor durante a TFD. Isto foi constatado com TFD com luz do dia artificial, mas também deve ser considerado para TFD com luz vermelha ou com luz do dia natural.

Ameluz aumenta a fototoxicidade transitoriamente

Suspender qualquer terapia com raios UV antes do início do tratamento. Como medida de precaução evitar a exposição solar das lesões tratadas e da pele circundante nas 48 horas após o tratamento. A

utilização concomitante de medicamentos com um potencial fototóxico ou fotoalérgico conhecido, como hipericão, griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureias, fenotiazinas, sulfonamidas, quinolonas e tetraciclina, pode intensificar a reacção fototóxica da terapia fotodinâmica.

Risco de reacção alérgica

Ameluz contém fosfatidilcolina de soja e não deve ser utilizado em doentes com alergia conhecida ao amendoim ou à soja (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Ameluz não faz aumentar significativamente as concentrações plasmáticas naturais do ácido 5-aminolevulínico nem da protoporfirina IX na sequência da aplicação tópica (ver secção 5.2). Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do ácido 5-aminolevulínico em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ameluz durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o ácido 5-aminolevulínico/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído um risco para o lactente. A amamentação deve ser descontinuada durante as 12 horas após o tratamento com Ameluz.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do ácido 5-aminolevulínico na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ameluz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos com Ameluz foram observadas reacções cutâneas no local da aplicação na maior parte dos indivíduos tratados devido a queratose actínica e carcinoma basocelular. Estas reacções cutâneas são esperadas, pois o princípio terapêutico da terapia fotodinâmica baseia-se nos efeitos fototóxicos da protoporfirina IX sintetizada a partir da substância activa ácido 5-aminolevulínico. Os sinais e sintomas mais frequentes são irritação no local da aplicação, eritema, dor e edema. A intensidade destes efeitos depende do tipo de iluminação utilizada para a terapia fotodinâmica. A maior incidência de efeitos indesejáveis está relacionada com o uso de lâmpadas de luz vermelha de espectro estreito que dão uma taxa de eliminação das lesões mais elevada (ver secção 5.1). Em casos raros, as reacções adversas, p. ex., dor, implicaram a interrupção ou a descontinuação total da iluminação.

O estudo de Ameluz utilizando luz do dia natural e artificial revelou tipos semelhantes de efeitos indesejáveis. Contudo, a intensidade de algumas reacções adversas, em particular a dor, foi mais baixa quando Ameluz foi utilizado em associação com a TFD com luz do dia.

A maioria das reacções adversas ocorre durante a fase de iluminação ou pouco tempo depois desta. Regra geral, os sintomas são de intensidade ligeira ou moderada (avaliação do investigador numa escala de 4 pontos), na maior parte dos casos os sintomas duram entre 1 a 4 dias. No entanto, em alguns casos podem persistir durante 1 a 2 semanas ou até mais.

Lista tabelada de reações adversas

A incidência das reações adversas observada em 624 sujeitos expostos a terapia fotodinâmica com Ameluz em ensaios clínicos de referência é indicada abaixo. Nenhuma destas reações adversas foi grave. Para além disso, a tabela inclui reações adversas graves notificadas após a comercialização. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Resumo das reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas em doentes tratados com terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reacção adversa
Infecções e infestações	Pouco frequentes	No local da aplicação: pústulas Fora do local de aplicação: erupção cutânea pustular
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Dor de cabeça
	Pouco frequentes	Amnésia global transitória (incl. confusão e desorientação)*, disestesia
Afecções oculares	Pouco frequentes	Edema da pálpebra, visão desfocada, alteração visual
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Vesículas, pele seca, petéquia, pele repuxada
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Dores de costas
Perturbações gerais e alterações no local de aplicação	Muito frequentes	No local da aplicação: eritema, dor incl. dor de ardor), irritação, prurido, edema, formação de crosta, esfoliação, induração, parestesia
	Frequentes	No local da aplicação: vesículas, corrimento, erosão, reação, desconforto, hiperalgesia, hemorragia, sensação de calor
	Pouco frequentes	No local da aplicação: descoloração, úlcera, tumefação, inflamação, eczema infetado, hipersensibilidade* ¹
		Fora do local da aplicação: calafrios, sensação de calor, pirexia, dor, fadiga, úlcera, tumefação
Complicações relacionadas com lesões, intoxicações e procedimento	Pouco frequentes	Secreção da ferida
Vasculopatias	Pouco frequentes	Afrontamentos

* Dados do período após a comercialização.

¹ Esta reação também ocorreu antes da iluminação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através: **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem na sequência da aplicação tópica é pouco provável e a não foi notificada em estudos clínicos. No caso da ingestão acidental de Ameluz, é pouco provável a existência de toxicidade sistémica. Não obstante, recomenda-se protecção contra a exposição à luz solar durante as 48 horas após o tratamento e o doente deve ser mantido sob observação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, sensibilizadores utilizados na terapia fotodinâmica/radioterapia, código ATC: L01XD04

Mecanismo de ação

Após a aplicação tópica do ácido 5-aminolevulínico (ALA), a substância é metabolizada em protoporfirina IX (PpIX), um composto fotoactivo que se acumula a nível intracelular nas lesões tratadas. A PpIX é activada por iluminação com luz com um comprimento de onda e energia adequados. Na presença de oxigénio, formam-se espécies de oxigénio reactivo. Estas últimas causam danos nos componentes celulares e acabam por destruir as células visadas.

Quando Ameluz é utilizado com o protocolo de TFD com luz vermelha, a PpIX acumula-se intracelularmente nas células-alvo durante a incubação sob um penso que impeça totalmente a passagem de luz. A iluminação subsequente ativa as porfirinas acumuladas, resultando assim em fototoxicidade para as células-alvo expostas à luz.

Quando Ameluz é utilizado com protocolos de TFD com luz do dia natural ou artificial, a PpIX é produzida continuamente e ativada dentro das células-alvo durante a exposição à luz, resultando num efeito microfototóxico constante. Não é necessário penso oclusivo, mas o mesmo pode ser utilizado opcionalmente durante a incubação para TFD com luz do dia artificial.

A TFD com dispositivos de luz do dia artificial demonstrou resultados comparáveis aos da TFD com luz do dia natural. Os dispositivos de TFD com luz do dia artificial podem variar em termos de espectro de luz, irradiância e tempo de iluminação específicos. A análise de dispositivos de luz do dia artificial exemplares (ou seja, MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 e indoorLux[®]) indicou a existência de ativação suficiente da PpIX por todos os dispositivos testados.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da queratose actínica (AK) e do campo de cancerização:

A eficácia e a segurança de Ameluz no tratamento da queratose actínica (AK) foram avaliadas em 746 doentes envolvidos em ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos de fase III, tratou-se um total de 486 doentes com Ameluz. Todos os doentes apresentavam pelo menos 4 lesões de queratose actínica, ligeira a moderada. A preparação da área a ser tratada e o período de incubação seguiram a descrição apresentada na secção 4.2. No caso de as lesões ou os campos cancerizados não terem desaparecido por completo 12 semanas após o tratamento inicial, um segundo ciclo de tratamento foi realizado, seguindo um regime idêntico ao primeiro.

A) Terapia fotodinâmica com luz vermelha para AK no rosto e no couro cabeludo

No estudo ALA-AK-CT002, um ensaio clínico aleatorizado em ocultação para o observador, envolvendo 571 doentes com AK e um seguimento após o tratamento de 6 e 12 meses, foi testada a não inferioridade da terapia fotodinâmica com Ameluz comparada com um creme já comercializado e

disponível no mercado, contendo 16% de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]) e também foi testada a superioridade de Ameluz relativamente ao placebo. A fonte de luz vermelha utilizada foi ou uma lâmpada de espectro luminoso estreito (Aktilite CL 128 ou Omnilux PDT) ou uma lâmpada de espectro luminoso mais largo e contínuo (Waldmann PDT 1200 L, Hydrosun Photodyn 505 ou 750). O parâmetro de avaliação final primário foi a cura total do doente 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. A redução das lesões totais foi significativamente mais eficaz com Ameluz (78,2%) do que com MAL (64,2%, [intervalo de confiança de 95%: 5,9; ∞]) e placebo (17,1%, [intervalo de confiança de 95%: 51,2; 71,0]). A taxa de eliminação total das lesões foram superiores após o tratamento com Ameluz (90,4%) do que com MAL (83,2%) e placebo (37,1%). As taxas de eliminação das lesões e a tolerabilidade ao tratamento dependeram da fonte de iluminação. Na tabela seguinte são apresentadas a eficácia e as reacções adversas (dor transitória e eritema) que ocorrem no local da aplicação durante a terapia fotodinâmica com diferentes fontes de luz:

Tabela 2a: Eficácia e reacções adversas (dor transitória e eritema) que ocorrem no local da aplicação durante a terapia fotodinâmica com diferentes fontes de luz no tratamento da AK no ensaio clínico ALA-AK-CT002

Fonte de luz	Medicamento	Cura total do doente (%)	Eritema no local de aplicação (%)			Dor no local de aplicação (%)		
			ligeiro	moderado	grave	ligeira	moderada	grave
Espectro estreito	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Espectro largo	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

A eficácia clínica foi reavaliada nas consultas de seguimento aos 6 e 12 meses após a última terapia fotodinâmica. As taxas de recorrência ao fim de 12 meses foram ligeiramente melhores para o Ameluz (41,6%, [intervalo de confiança de 95%: 34,4; 49,1]), do que para MAL (44,8%, [intervalo de confiança de 95%: 36,8; 53,0]) e dependeram do espectro de luz utilizado para iluminação, sendo que as lâmpadas de espectro estreito revelaram ser mais eficazes no tratamento das lesões. Antes de ser tomada a decisão de como prosseguir com a terapia fotodinâmica, deve ter-se em consideração que a probabilidade de um doente ficar completamente curado 12 meses após o último tratamento foi de 53,1% ou 47,2% para o tratamento com Ameluz e 40,8% ou 36,3% para o tratamento com MAL utilizando lâmpadas de espectro estreito ou todo o tipo de lâmpadas, respectivamente. A probabilidade de os doentes tratados com Ameluz necessitarem de apenas uma sessão de tratamento e permanecerem completamente curados 12 meses após a terapia fotodinâmica foi em média 32,3% comparada com a dos doentes tratados com MAL que foi em média 22,4%, relativamente a todas as lâmpadas.

O resultado cosmético avaliado 12 semanas após a última terapia fotodinâmica (com exclusão da classificação de soma de nível inicial 0) foi considerado muito bom ou bom em 43,1% dos doentes no grupo Ameluz, 45,2% no grupo MAL e 36,4% no grupo placebo, e insatisfatório ou insuficiente em 7,9%, 8,1% e 18,2% dos doentes respectivamente.

O estudo ALA-AK-CT003, Ameluz também foi comparado com placebo num ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação com 122 doentes com AK. A fonte de luz vermelha aplicada ou foi de espectro estreito de cerca de 630 nm com uma dose de luz de 37 J/cm² (Aktilite CL 128) ou de espectro mais largo e contínuo no intervalo entre 570 e 670 nm com uma dose de luz de 170 J/cm² (Photodyn 750). O parâmetro de avaliação final primário foi a cura total do doente ao fim de 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. A terapia fotodinâmica com Ameluz (66,3%) foi significativamente mais eficaz do que com placebo (12,5%, p <0,0001). A eliminação total das lesões foi superior com Ameluz (81,1%) quando comparado com placebo (20,9%). A taxa de eliminação das lesões e a tolerabilidade dependeram da fonte de iluminação, sendo que a fonte de luz de espectro estreito produziu melhores resultados. A eficácia clínica manteve-se após 6 e 12 meses da última terapia fotodinâmica. Antes de ser tomada a decisão de seguir com a terapia fotodinâmica, deve ter-se em consideração que a probabilidade de um doente ficar completamente curado 12 meses após o último tratamento foi de 67,5% e 46,8% para o tratamento com Ameluz utilizando lâmpadas de

espectro estreito ou qualquer outro tipo de lâmpada respectivamente. A probabilidade de os doentes tratados com Ameluz necessitarem de apenas uma sessão de tratamento e permanecerem completamente curados 12 meses após a terapia foi em média de 34,5%, relativamente a todos os tipos de lâmpada.

Tabela 2b: Eficácia e reações adversas (dor transitória e eritema) que ocorrem no local da aplicação durante a terapia fotodinâmica com diferentes fontes de luz no tratamento da AK no ensaio clínico ALA-AK-CT003

Fonte de luz	Medicamento	Cura total do doente (%)	Eritema no local da aplicação (%)			Dor no local de aplicação (%)		
			ligeiro	moderado	grave	ligeira	moderada	grave
Espectro estreito	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Espectro largo	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Em ambos os estudos da AK ALA-AK-CT002 e -CT003, a cura das lesões foi mais alta após a iluminação com dispositivos de espectro de luz estreito, no entanto, a incidência e intensidade das alterações no local de administração (por exemplo, dor transitória e eritema) aumentaram (ver tabelas acima e na secção 4.8).

O resultado cosmético foi muito bom ou bom em 47,6% dos doentes tratados com Ameluz, em comparação com 25,0% dos doentes tratados com placebo. Obteve-se um resultado cosmético insatisfatório ou insuficiente em 3,8% dos doentes no grupo Ameluz e em 22,5% dos doentes no grupo placebo.

A cancerização de campo é caracterizada por uma área de pele na qual estão presentes múltiplas lesões de QA e onde existe, provavelmente, uma área circundante e subjacente de lesão actínica (um conceito conhecido como cancerização de campo ou alteração de campo); a extensão desta área pode não ser evidente visualmente ou ao exame físico. Num terceiro ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, ALA-AK-CT007, que incluiu 87 doentes, Ameluz e o placebo foram comparados em campos inteiros de tratamento (cancerização de campo) contendo 4 a 8 lesões de QA numa área de campo com um máximo de 20 cm². A fonte de luz vermelha deu um espectro estreito de cerca de 635 nm numa dose de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz foi superior ao placebo no que respeita às taxas de cura total do doente (90,9% vs. 21,9% respetivamente para Ameluz e placebo; $p < 0,0001$) e às taxas de eliminação completa das lesões (94,3% vs. 32,9%, respetivamente; $p < 0,0001$), controlado 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. 96,9% dos doentes com QA na face ou na testa ficaram curados de todas as lesões, 81,8% dos doentes com QA no couro cabeludo ficaram completamente curados. As lesões de gravidade ligeira foram eliminadas em 99,1% vs. 49,2%, aquelas com gravidade moderada em 91,7% vs. 24,1%, respetivamente com o tratamento com Ameluz e placebo. Após apenas uma terapia fotodinâmica, obteve-se a cura completa do doente em 61,8% vs. 9,4%, e a eliminação completa das lesões em 84,2% vs. 22,0%, respetivamente com o tratamento com Ameluz e placebo.

A eficácia clínica manteve-se durante os períodos de seguimento de 6 e 12 meses após a última TFD. Após o tratamento com Ameluz, 6,2% das lesões recorreram após 6 meses e mais 2,9% recorreram após 12 meses, respetivamente (placebo: 1,9% após 6 meses e mais 0% após 12 meses, respetivamente). As taxas de recorrência nos doentes foram de 24,5% e 14,3% após 6 meses e de mais 12,2% e 0% após 12 meses, respetivamente com Ameluz e placebo.

O tratamento dos campos aplicado neste estudo permitiu a avaliação das alterações da qualidade da pele segundo a gravidade no início e 6 e 12 meses após a última terapia fotodinâmica. A percentagem de doentes com alteração cutânea antes da terapia fotodinâmica (TDF) e 12 meses depois da terapia fotodinâmica é indicada na tabela abaixo. Todos os parâmetros de qualidade da pele na área tratada melhoraram continuamente até ao ponto no tempo do seguimento de 12 meses.

Tabela 3a: Parâmetros de qualidade da pele na área tratada durante o seguimento de 12 meses (ALA-AK-CT007)

Tipo de alteração cutânea	Gravidade	AMELUZ		Placebo	
		Antes da TFD (%)	12 meses depois da TFD (%)	Antes da TFD (%)	12 meses depois da TFD (%)
Aspereza/ secura/ descamação	Nenhuma	15	72	11	58
	Ligeira	50	26	56	35
	Moderada/ grave	35	2	33	8
Hiperpigmentação	Nenhuma	41	76	30	62
	Ligeira	52	24	59	35
	Moderada/ grave	7	0	11	4
Hipopigmentação	Nenhuma	54	89	52	69
	Ligeira	43	11	44	27
	Moderada/ grave	4	0	4	4
Pigmentação mosqueada ou irregular	Nenhuma	52	82	48	73
	Ligeira	44	17	41	15
	Moderada/ grave	4	2	11	12
Formação de crostas	Nenhuma	74	93	74	89
	Ligeira	22	7	22	12
	Moderada/ grave	4	0	4	0
Atrofia	Nenhuma	69	96	70	92
	Ligeira	30	4	30	8
	Moderada/ grave	2	0	0	0

B) Terapia fotodinâmica com luz vermelha para AK na região do tronco, pescoço e extremidades

No ensaio clínico ALA-AK-CT010, a eficácia de Ameluz no tratamento da AK em outras regiões corporais (extremidades, tronco e pescoço) foi comparada com o tratamento com placebo num ensaio clínico de fase III aleatorizado, intra-individual, com dupla ocultação que comparou 50 doentes com 4-10 AKs em lados opostos das extremidades e/ou do tronco/pescoço. A fonte de luz vermelha libertava um espectro estreito de cerca de 635 nm com uma dose de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). O parâmetro de avaliação primário era a eliminação completa das lesões no doente 12 semanas após a última terapia fotodinâmica. Ameluz foi superior ao placebo no que respeita às taxas de eliminação completa das lesões (89,6% vs. 32,9%, respetivamente) e às taxas de cura total do doente (67,3% vs. 12,2% respetivamente para Ameluz e placebo), controlado 12 semanas após a última TFD. Por outro lado, a taxa de lesões simultaneamente avaliadas como completamente eliminadas pelo investigador e eliminadas de acordo com o exame histopatológico de uma biópsia foi inferior em ambos os grupos: 70,2% para Ameluz e 19,1% para o placebo.

C) Terapia fotodinâmica com luz do dia natural para AK no rosto ou no couro cabeludo

A eficácia de Ameluz em associação com a TFD com luz do dia natural foi testada num ensaio clínico de fase III aleatorizado, intra-individual, com ocultação para o observador (ALA-AK-CT009), que recrutou 52 doentes com 3-9 AKs em cada lado da face e/ou do couro cabeludo. Ameluz foi testado em termos de não inferioridade em relação a um creme contendo 16% de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]) registado comercialmente para a TFD com luz do dia natural. Cada lado da face/do couro cabeludo foi tratado com um dos dois medicamentos. A TFD com luz do dia natural foi efetuada no exterior durante 2 horas contínuas, com exposição à luz do dia. Nos dias solarengos, os doentes podiam abrigar-se à sombra, caso se sentissem desconfortáveis sob a luz solar direta. Os períodos de chuva ou o tempo necessitado no interior prolongou a exposição no exterior em conformidade. A luz do dia natural poderá não ser suficiente para o tratamento com Ameluz e luz solar durante os meses de inverno, em certas partes da europa. A terapia fotodinâmica

com Ameluz e luz solar natural é viável durante todo o ano no sul da Europa, entre fevereiro e outubro na Europa central e entre março e outubro no norte da Europa.

A taxa de eliminação da lesão completa para Ameluz em associação com uma única TFD com luz do dia natural foi de 79,8% em comparação com 76,5% para o comparador MAL. O estudo demonstrou a não inferioridade de Ameluz em comparação com o creme com MAL [limite de confiança inferior de 97,5% - 0,0]. Os acontecimentos adversos e a tolerabilidade foram comparáveis para ambos os tratamentos. A eficácia clínica foi reavaliada em visitas de seguimento 6 e 12 meses após a última TFD com luz do dia natural. As taxas médias de recorrência das lesões após 12 meses foram numericamente inferiores para Ameluz (19,5%) em comparação com o MAL (31,2%).

Tabela 3b: Eliminação total de lesões (Percentagem de lesões individuais completamente eliminadas) no ensaio clínico ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Média ± DP (%)	N	MAL Média ± DP (%)	Limite de confiança inferior de 97,5%	Valor P
PPS – não inferioridade	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – superioridade	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Tratamento do carcinoma basocelular (CBC):

Avaliou-se a eficácia e segurança de Ameluz no tratamento do carcinoma basocelular (CBC) com uma espessura <2 mm em 281 doentes recrutados num ensaio clínico de fase III (ALA-BCC-CT008). Neste estudo, foram tratados um total de 138 doentes tratados com Ameluz. Todos os doentes tinham 1 a 3 lesões de CBC na face/testa, no couro cabeludo careca, nas extremidades e/ou no pescoço/tronco. Neste estudo, a terapia fotodinâmica foi testada em termos de não inferioridade em relação a um creme contendo 16% de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]). A fonte de luz vermelha libertava um espectro estreito de cerca de 635 nm com uma dose de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). O parâmetro de avaliação primário era a eliminação completa no doente 12 semanas após a última terapia fotodinâmica.

A taxa de eliminação completa no doente para Ameluz foi de 93,4% em comparação com 91,8% para o comparador MAL. O estudo demonstrou a não inferioridade de Ameluz em comparação com o creme MAL [intervalo de confiança de 97,5%: -6,5]. Das lesões de CBC, 94,6% foram eliminadas com Ameluz, 92,9% com MAL. No CBC nodular, 89,3% das lesões foram eliminadas com Ameluz, 78,6% com MAL. Os acontecimentos adversos e a tolerabilidade foram comparáveis em ambos os tratamentos.

A eficácia clínica foi reavaliada em visitas de seguimento 6 e 12 meses após a última terapia fotodinâmica. As taxas de recorrência das lesões após 6 e 12 meses foram de 2,9% e 6,7%, respetivamente, para o Ameluz e de 4,3% e 8,2% para o MAL.

Tabela 4: Eficácia da TFD no tratamento do CBC para todos os doentes e em subgrupos selecionados no ensaio clínico ALA-BCC-CT008

	Ameluz Número de doentes n (%)	Ameluz Eliminação completa no doente n (%)	Ameluz Eliminação completa de lesões n (%)	MAL Número de doentes n (%)	MAL Eliminação completa no doente n (%)	MAL Eliminação completa de lesões n (%)
Total	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Subgrupos:						
Doentes com mais de 1 CBC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n.a.	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n.a.
Superficial (apenas)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodular (apenas)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)

Outros (incluindo CBC s/n mistos)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Espessura >1 mm	n.a.	n.a.	8/11 (72,7)	n.a.	n.a.	8/12 (66,7)
CBC na cabeça (apenas)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
CBC no tronco (apenas)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

A distribuição de doentes nos subgrupos foi semelhante para ambos os produtos e representa a distribuição na população geral, na qual mais de 70% dos CBCs estão localizados na região da cabeça/tronco. Os CBCs localizados nesta região pertencem principalmente ao subtipo superficial. Em conclusão, apesar das dimensões dos subgrupos serem demasiado pequenas para se tirarem conclusões significativas em grupos individuais, a distribuição dos dois produtos nos subgrupos relevantes é muito semelhante. Assim, não parece plausível que isto possa ter um impacto negativo sobre a reivindicação de não inferioridade do parâmetro de avaliação primário ou nas tendências gerais observadas em todos os subgrupos.

Num ensaio clínico concebido para investigar o potencial de sensibilização de ALA em 216 indivíduos saudáveis, 13 indivíduos (6%) desenvolveram dermatite de contacto alérgica após exposição contínua durante 21 dias com doses de ALA que foram superiores às doses normalmente utilizadas no tratamento da QA. Não se observou dermatite de contacto alérgica em condições de tratamento normais.

A gravidade das lesões de queratose actínica foi classificada de acordo com a escala descrita por Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grau	Descrição clínica da classificação da gravidade
0	nenhuma lesão QA presente, nem visível nem palpável
1	ligeira máculas planas e de tom rosado, sem sinais de hiperqueratose ou eritema, ligeira palpabilidade, com lesões QA mais palpáveis do que visíveis
2	moderada pápulas rosa a avermelhadas e placas eritematosas com superfície hiperqueratótica, lesões QA moderadamente espessas que são facilmente vistas e palpadas
3	grave lesões QA muito espessas e / ou evidentes

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ameluz em todos os sub-grupos da população pediátrica em queratose actínica. Existe uma dispensa de classe para o carcinoma basocelular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção dérmica *in vitro* utilizando pele humana foi avaliada usando Ameluz contendo ácido 5-aminolevulínico (ALA) radiomarcado. Decorridas 24 horas, a absorção cumulativa média (incluindo acumulação na derme) através da pele humana foi de 0,2% da dose administrada. Não foram realizados estudos na pele humana com lesões de queratose actínica e/ou superfície áspera.

Distribuição

Num ensaio clínico de fase II, foram medidos os níveis séricos de ácido 5-aminolevulínico e protoporfirina IX e os níveis urinários de ALA antes, 3 e 24 horas após a aplicação de Ameluz. Quando comparados os níveis antes da aplicação de Ameluz e os níveis após aplicação, não foi observado nenhum aumento significativo, demonstrando a ausência de uma absorção sistêmica relevante após a administração tópica.

Foi realizado um estudo farmacocinético (PK) da utilização máxima em 12 doentes com, pelo menos, 10 lesões de QA ligeira a moderada na face ou na testa. Foi aplicada uma bisnaga inteira de placebo e de Ameluz seguida de terapia fotodinâmica numa conceção de sequência fixa com um período sem tratamento de 7 dias para avaliar as concentrações plasmáticas de ALA e de PpIX iniciais e dependentes de Ameluz. Na maioria dos doentes, observou-se um aumento até 2,5 vezes superior das concentrações plasmáticas de ALA básico durante as primeiras 3 horas após a aplicação de Ameluz, que está ainda dentro do intervalo das concentrações endógenas de ALA anteriormente notificadas e publicadas. As concentrações plasmáticas do metabolito PpIX foram geralmente baixas em todos os doentes e não se observou, em nenhum dos doentes, um aumento óbvio das concentrações plasmáticas de PpIX após a aplicação de Ameluz.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos de toxicidade dérmica ou estudos publicados na literatura sobre toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ALA.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana
Fosfatidilcolina de soja
Polissorbato 80
Triglicéridos de cadeia média
Álcool isopropílico
Fosfato dissódico dihidratado
Dihidrogenofosfato de sódio dihidratado
Benzoato de sódio (E211)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 24 meses
Após primeira abertura: 4 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Manter o bisnaga bem fechado após primeira abertura.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem exterior contendo uma bisnaga de alumínio lacada internamente com epoxifenol com vedante de látex e um fecho com rosca em polietileno de alta densidade. Cada bisnaga contém 2 g de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Cada lâmpada deve ser utilizada de acordo com o manual do utilizador. Só devem ser utilizadas lâmpadas com marca CE equipadas com os filtros e/ou espelhos refletores necessários para minimizar a exposição ao calor, à luz azul (apenas para TFD com luz vermelha) e radiação ultravioleta (UV). É necessário verificar as especificações técnicas do dispositivo antes da utilização de uma fonte de luz específica e os requisitos têm de ser respeitados para o espectro de luz pretendido. Tanto o doente como o pessoal médico responsável pela terapia fotodinâmica devem seguir as instruções de segurança fornecidas com o dispositivo da fonte de luz utilizada. Durante a iluminação, o doente e o pessoal médico devem utilizar óculos de proteção adequados para TFD com luz vermelha e, quando recomendado, para TFD com luz do dia artificial. Não é necessário proteger a pele saudável que rodeia as lesões em tratamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/740/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de dezembro de 2011

Data da última renovação: 21 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ameluz 78 mg/g gel
ácido 5-aminolevulínico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um grama contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Goma xantana, fosfatidilcolina de soja, polissorbato 80, triglicéridos de cadeia média, álcool isopropílico, fosfato dissódico dihidratado, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, benzoato de sódio (E211), água purificada. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Eliminar 4 meses após primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter a bisnaga bem fechada após a primeira abertura.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/740/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número} [código do produto]

SN {número} [número de série]

NN [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Bisnaga

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ameluz 78 mg/g gel
ácido 5-aminolevulínico
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 g

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ameluz 78 mg/g gel
ácido 5-aminolevulínico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ameluz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ameluz
3. Como utilizar Ameluz
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ameluz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ameluz e para que é utilizado

Ameluz contém a substância ativa ácido 5-aminolevulínico. É utilizado para o **tratamento** de:

- **queratoses actínicas** ligeiramente palpáveis a moderadamente espessas ou campos inteiros afetados por queratose actínica em adultos. As queratoses actínicas são alterações específicas na camada externa da pele que podem levar a cancro da pele.
- **carcinoma basocelular** superficial e/ou nodular não adequado para tratamento cirúrgico devido a possível morbidade relacionada com o tratamento e/ou a um resultado cosmético fraco em adultos. O carcinoma basocelular é um cancro da pele que pode causar manchas avermelhadas, escamosas, ou uma ou várias elevações que sangram com facilidade e não cicatrizam.

Após a aplicação, a substância activa de Ameluz torna-se numa substância fotoactiva que se acumula nas células afectadas. A iluminação com luz adequada produz moléculas contendo oxigénio reactivo que actuam contra as células afectadas. Esta terapêutica é conhecida por terapia fotodinâmica (TFD).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ameluz

Não utilize Ameluz

- se tem **alergia** à
 - ácido 5-aminolevulínico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
 - substâncias fotoactivas designadas como porfirinas
 - soja ou amendoins
- se apresenta uma formação deficiente do pigmento vermelho do sangue chamada **porfíria**
- se sofre de **outras doenças da pele causadas pela** exposição à **luz** ou que se podem agravar por exposição à luz

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ameluz.

- Em casos muito raros, a terapia fotodinâmica pode aumentar o risco de se desenvolver perda de memória temporária.
- A utilização de Ameluz não é recomendada se utilizar imunossuppressores.

- Evitar aplicar Ameluz
 - em lesões que estejam a sangrar.
 - nos olhos ou nas membranas mucosas.
 - em zonas da pele afetadas por outras doenças ou em tatuagens, pois poderá comprometer o êxito e a avaliação do tratamento.
- Suspenda qualquer terapia com raios ultravioleta (UV) antes do tratamento.
- A preparação intensiva de lesões (p. ex., *peeling* químico seguido de laser ablativo) pode resultar em aumento da dor durante a TFD.
- Evite a exposição solar nos locais da lesão tratada e pele circundante durante cerca de 48 horas após o tratamento.

Crianças e adolescentes

As queratoses actínicas e carcinomas basocelulares não ocorrem em crianças e adolescentes, exceto em casos extremamente raros.

Outros medicamentos e Ameluz

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe o seu médico se utilizar medicamentos que aumentam as reacções alérgicas ou outras reacções nocivas após a exposição à luz, tais como

- **hipericão** ou respectivos preparados: medicamentos para o tratamento da depressão
- **griseofulvina**: um medicamento para o tratamento das infecções fúngicas
- **medicamentos que aumentam a eliminação de água** através dos rins, com nomes de substâncias activas que terminam principalmente em “tiazida” ou “tizida”, como a hidroclorotiazida
- determinados **medicamentos para o tratamento da diabetes**, como glibenclamida e glimepirida
- **medicamentos para o tratamento de perturbações mentais, náuseas ou vômitos** com nomes de substâncias activas que terminam essencialmente em “azina”, como a fenotiazina
- **medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas** com nomes de substâncias activas que começam com “sulfa” ou terminam em “oxacina” ou “ciclina”, como a tetraciclina

Gravidez e amamentação

Ameluz não é recomendado durante a gravidez, uma vez que o conhecimento é insuficiente. A amamentação deve ser interrompida nas 12 horas após a aplicação de Ameluz.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Ameluz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Ameluz contém

- 2,4 mg de benzoato de sódio (E211) em cada grama de gel. Benzoato de sódio pode causar irritação ligeira.
- fosfatidilcolina de soja: se tem alergia a amendoins ou soja, não utilize este medicamento.

3. Como utilizar Ameluz

Ameluz é utilizado exclusivamente na pele. O tratamento consiste na aplicação de Ameluz e na exposição à luz. Uma sessão de terapia pode ser usada para tratar uma ou várias lesões ou campos inteiros sob tratamento. A fonte de iluminação para o tratamento de lesões ou campos de queratoses actínicas pode ser a luz do dia (natural ou artificial) ou uma lâmpada de luz vermelha especial. O seu médico decidirá a opção de tratamento que utilizará, dependendo das suas lesões.

A fonte de iluminação para a TFD deve ser sempre uma lâmpada de luz vermelha para o tratamento da queratose actínica nas regiões do tronco, pescoço e extremidades e do carcinoma basocelular.

Tratamento de lesões ou campos de queratoses actínicas e carcinoma basocelular utilizando uma lâmpada de luz vermelha

A utilização de Ameluz com uma lâmpada de luz vermelha exige equipamento específico e conhecimentos no campo da terapêutica fotodinâmica. Por conseguinte, este tratamento é efetuado no consultório do médico.

Preparação das lesões

A área de aplicação é limpa com algodão embebido em álcool para desgordurar a pele. As partículas de descamação e as crostas são cuidadosamente eliminadas, e as superfícies de todas as lesões são suavemente raspadas. É necessário ter cuidado para evitar hemorragias (sangramento).

Aplicação do gel

Ameluz é aplicado de modo a formar uma camada com cerca de 1 mm de espessura sobre a totalidade das lesões ou campos e em cerca de 5 mm da área circundante, usando as pontas dos dedos protegidas por luvas ou com uma espátula. Deve ser mantida uma distância de pelo menos 1 cm em relação aos olhos e às membranas mucosas. No caso de haver contacto do gel com alguma zona acima mencionada, enxágue com água. O gel é deixado a secar durante cerca de 10 minutos, antes da aplicação de um penso que impeça totalmente a passagem de luz no local de tratamento. O penso é retirado ao fim de 3 horas. O gel remanescente é removido.

Iluminação utilizando uma lâmpada de luz vermelha

Após a limpeza, a totalidade da área tratada é iluminada utilizando uma fonte de luz vermelha. A eficácia e os efeitos secundários, como dor temporária, dependem da fonte de luz utilizada. Tanto os doentes como os profissionais de saúde devem respeitar as instruções de segurança fornecidas com a fonte de luz utilizada durante a terapia. Todos os envolvidos na operação devem utilizar óculos de protecção adequados durante a iluminação. Não é necessário proteger pele saudável não tratada.

Tratamento de lesões e campos de queratoses actínicas no rosto e no couro cabeludo com luz do dia natural

Considerações a ter antes do tratamento

Utilize o tratamento com luz do dia natural apenas se o clima for adequado a permanecer confortavelmente no exterior durante duas horas (com temperaturas >10 °C). Se o tempo estiver chuvoso, ou se houver probabilidade de chuva, não deve utilizar o tratamento com luz do dia natural.

Preparação das lesões

Aplique um protetor solar sobre a pele exposta ao sol, para protecção contra o sol, 15 min antes do tratamento da lesão. Utilize apenas um protetor solar com filtros químicos e com um fator de protecção solar de 30 ou superior. Não utilize um protetor solar com filtros físicos como o dióxido de titânio ou óxido de zinco, pois estes inibem a absorção da luz e podem, por conseguinte, ter um impacto na eficácia.

Depois limpe a zona de aplicação com um algodão embebido em álcool para desgordurar a pele. Remova as escamas e as crostas cuidadosamente e esfregue suavemente todas as superfícies da lesão tornando-as ligeiramente rugosas. Tenha cuidado para evitar que sangre.

Aplicação do gel

Aplique Ameluz de modo a formar uma camada fina sobre a totalidade das lesões ou campos e, aproximadamente em 5 mm da zona circundante, utilizando as pontas dos dedos protegidas com luvas ou uma espátula.

Evite qualquer contacto com os olhos e as membranas mucosas, mantendo uma distância de pelo menos 1 cm. Lave bem com água se houver contacto.

Não é necessário um penso que impeça a entrada de luz. Não limpe o gel durante toda a duração da sessão de tratamento com luz do dia natural.

Iluminação utilizando a luz do dia natural para o tratamento da queratose actínica

Se as condições forem adequadas (queira ver acima: Considerações a ter antes do tratamento), deverá sair para o exterior no período de 30 minutos após a aplicação do gel e permanecer sob a luz do dia durante 2 horas contínuas. É aceitável procurar abrigo à sombra quando o tempo está muito quente. A interrupção do tempo de permanência no exterior deve ser compensada com uma exposição mais prolongada à iluminação. Após as duas horas de exposição à luz, remova o gel remanescente com água.

Tratamento de lesões e campos de queratoses actínicas no rosto e no couro cabeludo com luz do dia artificial

A utilização de Ameluz com uma lâmpada de luz do dia artificial exige equipamento específico e conhecimentos no campo da terapêutica fotodinâmica. Por conseguinte, este tratamento é efetuado no consultório do médico.

Preparação das lesões

A área de aplicação é limpa com algodão embebido em álcool para desengordurar a pele. As partículas de descamação e as crostas são cuidadosamente eliminadas, e as superfícies de todas as lesões são suavemente raspadas. É necessário ter cuidado para evitar hemorragias (sangramento).

Aplicação do gel

Aplique Ameluz de modo a formar uma camada fina sobre a totalidade das lesões ou campos e, aproximadamente em 5 mm da zona circundante, utilizando as pontas dos dedos protegidas com luvas ou uma espátula. Deve ser mantida uma distância de pelo menos 1 cm em relação aos olhos e às membranas mucosas. No caso de haver contacto do gel com alguma zona acima mencionada, enxague com água.

Incubação e iluminação utilizando uma lâmpada de luz do dia artificial

Após a aplicação, o tratamento total (abrangendo a incubação e a iluminação) deve ser de 2 horas e não deve exceder as 2,5 horas. Contudo, a iluminação deve ter início no prazo de 0,5 a 1 hora após a aplicação do gel. Não é necessário penso oclusivo durante a incubação. Pode ser utilizado opcionalmente, mas deve ser retirado, o mais tardar, antes da iluminação. Os doentes e os profissionais de saúde devem cumprir todas as instruções de segurança fornecidas com a fonte de luz utilizada durante a terapêutica. Não é necessário proteger pele saudável não tratada. Após a exposição à luz, o gel restante deve ser retirado.

Número de tratamentos

- As lesões e campos de queratose actínica são tratadas com uma sessão
- O carcinoma basocelular é tratado com duas sessões com um intervalo de uma semana entre as sessões

As lesões tratadas devem ser avaliadas 3 meses após o tratamento. O seu médico decidirá o quão bem cada lesão respondeu e o tratamento poderá ter de ser repetido nessa altura.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis no local de aplicação ocorrem em cerca de 9 em cada 10 utilizadores e indicam que as células afectadas estão a responder ao tratamento.

Em geral, os efeitos indesejáveis têm uma intensidade ligeira ou moderada e costumam ocorrer durante a iluminação ou 1 a 4 dias depois. Contudo, em alguns casos, podem persistir durante 1 a 2 semanas ou até mais. Em casos raros, devido a reações adversas, p. ex., dor, poderá ser necessário

interromper ou suspender a iluminação. Após períodos de tempo mais prolongados, o tratamento com Ameluz resulta com frequência na melhoria contínua dos parâmetros da qualidade da pele.

Os efeitos indesejáveis listados abaixo foram comunicados ao utilizar-se Ameluz com uma lâmpada de luz vermelha. O estudo de Ameluz com a utilização da luz do dia natural ou artificial revelou tipos semelhantes de efeitos indesejáveis, no entanto, especialmente para a dor, com uma intensidade inferior. Algumas reações no local da aplicação foram observadas antes da utilização da luz.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- reacções no local da aplicação
 - vermelhidão da pele
 - dor (incl. ardor)
 - irritação
 - comichão
 - inchaço dos tecidos devido a excesso de fluidos
 - crosta
 - descamação da pele,
 - endurecimento
 - sensação anormal como picada, formigueiro ou dormência

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- reacções no local da aplicação
 - vesículas
 - corrimento
 - abrasão
 - outra reação
 - desconforto
 - sensibilidade aumentada à dor
 - sangramento
 - sensação de calor
- dor de cabeça

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- reacções no local da aplicação
 - mudança de cor
 - pústulas
 - úlcera (ferida)
 - inchaço
 - inflamação
 - eczema com pústulas
 - reação alérgica¹
- bolhas
- pele seca
- inchaço das pálpebras devido a excesso de fluidos, visão desfocada ou alteração visual
- sensação ao toque desagradável e anormal
- calafrios
- sensação de calor, febre, afrontamentos
- perda de memória temporária¹
- dor
- nervosismo
- secreção da ferida
- fadiga
- erupção na pele, manchas de cor vermelha ou púrpura no corpo
- úlcera
- inchaço
- pele repuxada

¹Dados após a comercialização

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ameluz

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no bisnaga e no embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C e 8°C).

Manter o a bisnaga bem fechado após primeira abertura. Rejeite as bisnagas abertas 4 meses após a sua abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ameluz

- A substância ativa é o ácido 5-aminolevulínico.
1 g de Ameluz contém 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são:
fosfato dissódico dihidratado, álcool isopropílico, polissorbato 80, água purificada, benzoato de sódio (E211), dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, fosfatidilcolina de soja, triglicéridos de cadeia média, goma xantana. Ver secção 2.

Qual o aspeto de Ameluz e conteúdo da embalagem

Ameluz é um gel branco a amarelado.

Cada embalagem exterior contém uma bisnaga de alumínio com 2 g de gel fechada com uma cápsula de fecho com rosca em polietileno.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.