

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram (g) de gel conține acid 5-aminolevulinic 78 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Un gram de gel conține benzoat de sodiu (E 211) 2,4 mg, fosfatidilcolină din soia 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel de culoare alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul keratozei actinice de severitate mică până la moderată (grad Olsen 1 până la 2; vezi pct. 5.1) și al cancerizării câmpului la adulți.

Tratamentul carcinomului cu celule bazale superficial și/sau ganglionar neadecvat pentru tratamentul chirurgical din cauza morbidității posibile asociate tratamentului și/sau al rezultatului cosmetic defectuos la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze la adulți

Pentru tratamentul keratozelor actinice (KA) de la nivelul feței sau scalpului, se va administra o singură sesiune de terapie fotodinamică (cu lumină naturală de zi sau cu o lampă cu lumină roșie sau lumină de zi artificială) pentru leziuni individuale sau multiple sau pentru câmpuri întregi cu cancerizare (zone ale pielii unde multiple leziuni KA sunt înconjurate de o zonă de deteriorare actinică sau indusă de soare într-un câmp limitat).

Pentru tratamentul keratozelor actinice (KA) de la nivelul regiunii corporale a trunchiului, zonei cervicale sau extremităților, se va administra o singură sesiune de terapie fotodinamică cu lumină roșie cu spectru îngust.

Leziunile sau câmpurile de keratoză actinică vor fi evaluate la trei luni după tratament. Leziunile sau câmpurile care nu s-au remis complet după 3 luni vor fi retratate.

Pentru tratamentul carcinomului cu celule bazale (CCB) se vor administra două sesiuni de terapie fotodinamică cu lampă cu lumină roșie pentru leziuni individuale sau multiple, cu un interval de aproximativ o săptămână între sesiuni. Leziunile de carcinom cu celule bazale vor fi evaluate la trei luni de la ultimul tratament. Leziunile tratate care nu s-au remis complet după 3 luni vor fi retratate.

Copii și adolescenți

Utilizarea Ameluz la copii și adolescenți nu prezintă relevanță. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ameluz este pentru administrare cutanată.

Ameluz trebuie administrat sub îndrumarea unui medic, a unei asistente medicale sau a altui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea terapiei fotodinamice. Când este necesară o lampă cu lumină roșie sau cu lumină de zi artificială, tratamentul trebuie efectuat de un profesionist din domeniul sănătății.

Tratarea KA, a cancerizării câmpului și a CCB utilizând o lampă cu lumină roșie:

- a) *Pregătirea leziunilor:* Înainte de administrarea Ameluz, toate leziunile trebuie șterse cu atenție cu tampoane de vată îmbibate în alcool etilic sau alcool izopropilic, pentru a asigura degresarea pielii. Crustele și cojile trebuie îndepărtate cu atenție și toate suprafețele leziunilor trebuie gratate ușor. Trebuie avut grijă să se evite hemoragia. Leziunile de CCB ganglionar sunt acoperite adesea cu un strat epidermic de keratină intact, care trebuie îndepărtat. Materialul tumoral expus trebuie îndepărtat ușor, fără a se încerca excizarea dincolo de marginile tumorale.
- b) *Aplicarea gelului:* Ameluz se aplică pe zona leziunii sau pe totalitatea câmpurilor cancerizate și aproximativ 5 mm din zona înconjurătoare cu o peliculă de circa 1 mm grosime (aproximativ 20 cm² suprafață per tub). Gelul trebuie aplicat folosind vârful degetelor protejate cu mănuși sau cu o spatulă și acesta trebuie lăsat să se usuce timp de aproximativ 10 minute, înainte de aplicarea unui pansament etanș la lumină peste locul tratamentului. După 3 ore de incubare, pansamentul trebuie îndepărtat, iar gelul rămas trebuie curățat. Gelul poate fi administrat pe pielea sănătoasă din jurul leziunilor. Trebuie evitat contactul direct cu Ameluz al ochilor sau mucoaselor (trebuie păstrată o distanță de 1 cm). În caz de contact accidental, se recomandă clătirea cu apă.
- c) *Iluminare:* După curățarea leziunilor, întreaga zonă de tratament va fi iluminată cu o sursă de lumină roșie, fie cu spectru îngust de circa 630 nm și o doză de aproximativ 37 J/cm², fie cu un spectru mai larg și continuu în intervalul de 570 până la 670 nm cu o doză cuprinsă între 75 și 200 J/cm². Este important să se asigure administrarea dozei corecte de lumină. Doza totală de lumină este determinată de factori precum iradierea (sau un echivalent), mărimea câmpului de lumină, distanța dintre lampă și suprafața pielii și durata de iluminare. Acești factori variază în funcție de tipul de lampă. Doza de lumină administrată trebuie monitorizată dacă este disponibil un detector adecvat. În timpul iluminării, lampa trebuie fixată față de suprafața pielii la distanța indicată în manualul de utilizare. Vezi și pct. 6.6.
Se recomandă o lampă cu spectru îngust pentru a atinge rate de eliberare mai mari. Poate fi avut în vedere tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse tranzitorii de la locul de aplicare. Se poate utiliza un spectru mai larg și continuu dacă nu sunt tolerate surse de lumină cu spectru îngust (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Notă: eficacitatea Ameluz în tratamentul KA de la nivelul regiunilor corporale ale trunchiului, zonei cervicale și extremităților a fost demonstrată numai în cadrul terapiei fotodinamice (TFD) cu spectru îngust. Nu există date pentru aceste regiuni corporale în legătură cu lămpile de TFD cu spectru mai larg sau în legătură cu TFD cu lumină de zi naturală sau artificială.

Leziunile trebuie reevaluate după trei luni, moment în care pot fi retratate eventualele leziuni sau câmpuri reziduale. Se recomandă ca răspunsul leziunilor de CCB să fie confirmat prin examenul histologic al materialului de biopsie, dacă se consideră necesar. Ulterior se recomandă monitorizarea clinică atentă pe termen lung a CCB, cu analize histologice, dacă este necesar.

Tratamentul KA și cancerizării câmpului la nivelul feței și scalpului cu lumină de zi naturală și artificială:

a) *Considerente înainte de tratament:*

TFD cu lumină de zi naturală trebuie utilizat numai dacă există condiții adecvate pentru a sta confortabil afară timp de două ore (cu temperaturi $>10\text{ }^{\circ}\text{C}$). Dacă vremea este ploioasă sau există probabilitatea să plouă, nu trebuie utilizat tratamentul cu lumină de zi.

Pentru TFD cu lumină de zi naturală, trebuie aplicată cremă de protecție solară cu 15 minute înainte de pretratarea leziunilor, pentru a proteja pielea expusă la soare. Trebuie utilizate numai creme de protecție solară cu filtre chimice și FPS 30 sau mai mare. Nu trebuie utilizate creme de protecție solară cu filtre fizice, cum sunt dioxidul de titan, oxidul de zinc etc., deoarece acestea inhibă absorbția luminii și, prin urmare, pot influența eficacitatea.

Pentru TFD cu lumină de zi artificială nu este necesară cremă de protecție solară, deoarece pacienții nu sunt expuși la lumina ultravioletă în timpul iluminării.

b) *Pregătirea leziunilor:* Înainte de administrarea Ameluz, toate leziunile trebuie șterse cu atenție cu tampoane înmuiate în alcool etilic sau alcool izopropilic pentru a se asigura degresarea pielii. Crustele și cojile trebuie îndepărtate cu precizie și trebuie înăsprite ușor toate suprafețele cu leziuni. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita sângerarea.

c) *Aplicarea gelului:* Trebuie aplicat un strat subțire de Ameluz pe zona cu leziuni sau întregul câmp cancerizat și aproximativ 5 mm din zona înconjurătoare, cu vârful degetelor protejate de mănuși sau cu o spatulă. Nu este necesar pansament ocluziv în timpul incubării. Poate fi folosit opțional pentru TFD cu lumină de zi artificială, dar trebuie îndepărtat cel târziu înainte de iluminare. Gelul poate fi administrat pe pielea sănătoasă din jurul leziunilor. Trebuie evitat contactul direct al Ameluz cu ochii sau mucoasa (trebuie păstrată o distanță de 1 cm). În cazul contactului accidental se recomandă clătirea cu apă. Gelul nu trebuie șters pe durata întregii TFD cu lumină de zi.

d) *Incubarea și iluminare cu utilizarea luminii de zi pentru tratarea KA:*

TFD cu lumină de zi naturală:

În cazul în care condițiile sunt adecvate (vezi pct. a *Considerente înainte de tratament*), pacienții vor merge afară în decurs de 30 minute de la aplicarea gelului și vor rămâne pe o perioadă continuă de 2 ore în plină lumină de zi. Se acceptă adăpostirea la umbră atunci când este caniculă. Întreruperea timpului petrecut afară trebuie compensat cu un timp de iluminare mai lung. Gelul rămas trebuie îndepărtat după finalizarea expunerii la lumină.

TFD cu lumină de zi artificială:

Pentru a asigura o sinteză suficientă a protoporfirinei IX (PpIX), timpul total de tratament (care include incubarea și iluminarea) trebuie să fie de 2 ore și nu mai mult de 2,5 ore. Cu toate acestea, iluminarea trebuie să înceapă în decurs de 0,5 până la 1 oră după aplicarea gelului, pentru a evita acumularea excesivă de PpIX, care ar putea duce la creșterea senzației de durere. Timpul de iluminare poate varia din cauza diferitelor caracteristici (de exemplu, iradierea și spectrul luminii) ale dispozitivelor medicale marcate CE pentru TFD cu lumină de zi artificială. Dispozitivele trebuie să aibă fie un spectru continuu, fie un spectru intermitent, care să acopere unul sau mai multe dintre vârfurile/benzile de absorbție PpIX în intervalul cuprins între 400 și 750 nm. Toate dispozitivele de lumină de zi artificială studiate cu activitate dovedită de activare a PpIX au abordat cel puțin vârful roșu de absorbție a PpIX la aproximativ 631 nm. Pentru a se asigura că este administrată doza corectă de lumină, trebuie luate în considerare doza de lumină și condițiile de iluminare recomandate în manualele de utilizare ale dispozitivelor cu lumină de zi artificială. Cu toate acestea, doza minimă aplicată la suprafața leziunilor nu trebuie să fie mai mică de $\sim 14\text{ J/cm}^2$. Pacientul și operatorul trebuie să respecte instrucțiunile de siguranță furnizate împreună cu sursa de lumină. Gelul rămas trebuie îndepărtat după finalizarea expunerii la lumină.

Leziunile trebuie reevaluate după trei luni, moment în care pot fi retratate eventualele leziuni sau câmpuri reziduale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la porfirine, la soia sau arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Porfirie.
- Fotodermatoze cunoscute de diferite patologii și frecvențe, de exemplu tulburări metabolice precum aminoacidurie, tulburări idiopatice sau imunologice, cum ar fi reacția polimorfă la lumină, afecțiuni genetice, cum ar fi xeroderma pigmentosum, și boli precipitate sau agravate de expunerea la lumina soarelui, cum ar fi lupus eritematos sau pemfigus eritematos.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de amnezie globală tranzitorie (AGT)

Terapia fotodinamică (TFD) poate reprezenta un factor precipitant pentru amnezia globală tranzitorie în cazuri foarte rare. Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact, stresul și durerea asociate cu TFD pot determina creșterea riscului de apariție a amneziei tranzitorii. Dacă se observă amnezie, TFD trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Utilizarea imunosupresoarelor

Deoarece răspunsul inflamator este important pentru efectul TFD, studiul de investigare a eficacității și siguranței Ameluz a exclus pacienții care efectuau tratament cu terapie imunosupresoare. Nu există experiență privind utilizarea Ameluz la pacienți la care se administrează imunosupresoare. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea imunosupresoarelor în timpul tratamentului cu Ameluz.

Ameluz nu se utilizează pe leziunile hemoragice

Orice hemoragie trebuie oprită înainte de aplicarea gelului. Nu există experiență în ceea ce privește utilizarea Ameluz la pacienți cu defecte de coagulare congenitale sau dobândite. Sunt necesare măsuri speciale de precauție pentru a evita hemoragia în timpul pregătirii leziunii la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Risc de iritație la nivelul mucoasei și al ochiului

Ameluz poate cauza iritație la nivelul mucoasei sau al ochiului. Excipientul benzoat de sodiu poate fi ușor iritant pentru piele, ochi și mucoase.

Sunt necesare măsuri speciale de precauție pentru a evita aplicarea Ameluz în ochi sau pe mucoase. În caz de contact accidental, locul respectiv trebuie clătit cu apă.

Ameluz nu trebuie utilizat pe zone ale pielii afectate de alte boli sau pe zone cu tatuaje

Succesul și evaluarea tratamentului pot fi diminuate dacă zona tratată este afectată de prezența bolilor de piele (de exemplu, inflamația pielii, infecție localizată, psoriazis, eczemă și tumori de piele maligne altele decât cele indicate), precum și tatuaje. Nu există experiență în astfel de situații.

Pregătirea intensivă a leziunilor poate duce la creșterea durerii

Unele protocoale intensive de pregătire a leziunilor (de exemplu, peeling chimic urmat de laser ablativ) pot crește frecvența și intensitatea senzației de durere în timpul TFD. Acest lucru a fost observat în sfera de aplicare a TFD cu lumină de zi artificială, dar trebuie luat în considerare și pentru TFD cu lumină roșie și TFD cu lumină de zi naturală.

Ameluz crește fototoxicitatea tranzitorie

Orice tratament cu UV trebuie întrerupt înainte de tratament. Ca precauție generală, expunerea la soare a zonelor cu leziuni tratate și a pielii înconjurătoare trebuie evitată timp de aproximativ 48 de ore după tratament. Utilizarea concomitentă de medicamente cu potențial fototoxic sau fotoalergic cunoscut, precum sunătoare, griseofulvină, diuretice tiazidice, sulfoniluree, fenotiazine, sulfonamide, chinolone și tetraciline, pot crește în intensitate reacția fototoxică la terapia fotodinamică.

Risc de reacție alergică

Ameluz conține fosfatidilcolină din soia și nu trebuie aplicat la pacienți cu alergie cunoscută la arahide sau soia (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ameluz nu crește în mod semnificativ concentrațiile plasmatice naturale de acid 5-aminolevulinic sau protoporfirină IX în urma aplicării topice (vezi pct. 5.2).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acidului 5-aminolevulinic la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Ameluz în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul 5-aminolevulinic/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după tratamentul cu Ameluz.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul acidului 5-aminolevulinic asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ameluz nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice cu Ameluz, au fost observate reacții cutanate locale în zona de aplicare la cea mai mare parte dintre subiecții tratați pentru keratoză actinică și carcinom cu celule bazale. Acestea sunt așteptate deoarece principiul terapeutic al terapiei fotodinamice se bazează pe efectele fototoxice ale protoporfirinei IX, care este sintetizată din ingredientul activ acid 5-aminolevulinic.

Cele mai frecvente semne și simptome sunt iritație, eritem, durere și edem la locul de aplicare.

Intensitatea acestor efecte depinde de tipul de iluminare utilizat pentru terapia fotodinamică. Efectele de intensitate crescută se corelează cu rata de eliberare mai ridicată în cazul lămpilor cu lumină roșie cu spectru îngust (vezi pct. 5.1). În cazuri rare, reacțiile adverse, de exemplu durerea, au necesitat întreruperea sau încetarea iluminării.

Studiul cu Ameluz care a folosit lumina de zi naturală și artificială a arătat tipuri similare de reacții adverse. Cu toate acestea, intensitatea unor reacții adverse, în special a durerii, a fost mai mică atunci când Ameluz a fost utilizat în asociere cu TFD cu lumină de zi.

Majoritatea reacțiilor adverse se produc în timpul iluminării sau la scurt timp după aceea. Simptomele sunt, de obicei, ușoare sau moderate ca intensitate (evaluarea investigatorului pe o scală de 4 puncte) și durează 1 până la 4 zile în majoritatea cazurilor; cu toate acestea, în unele cazuri, ele pot persista timp de 1 până la 2 săptămâni sau chiar mai mult.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Incidența reacțiilor adverse la 624 de pacienți expuși la terapia fotodinamică cu Ameluz în studiile clinice pivot sunt menționate mai jos. Toate aceste reacții adverse nu au fost grave. Tabelul include în mod suplimentar reacțiile adverse grave raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Rezumatul reacțiilor adverse la medicament (RAM) asociate, raportate la pacienții tratați cu terapie fotodinamică cu acid 5-aminolevulinic

Clasă de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	La locul de aplicare: pustule
		Nu la locul de aplicare: erupții cutanate sub formă de pustule
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amnezie globală tranzitorie (inclusiv confuzie și dezorientare)*, disestezie
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Edem palpebral, vedere încețoșată, afectare a vederii
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Vezișule, uscăciune a pielii, peteșii, senzație de strângere cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Dorsalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	La locul de aplicare: eritem, durere (inclusiv durere arzătoare), iritație, prurit, edem, formare de cruste, exfoliere, indurație, parestezie
	Frecvente	La locul de aplicare: vezișule, secreții, reacție de eroziune, disconfort, hiperalgezie, hemoragie, căldură
	Mai puțin frecvente	La locul de aplicare: decolorare, ulcer, umflare, inflamație, eczemă infectată, hipersensibilitate* ¹ Nu la locul de aplicare: frisoane, senzație de fierbințeală, pirexie, durere, fatigabilitate, ulcer, tumefiere
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Secreție la nivelul plăgii
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri

* Date din cadrul experienței ulterioare punerii pe piață.

¹ Această reacție apare de asemenea înainte de iluminare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul în urma administrării topice este puțin probabil și nu a fost raportat în studiile clinice. Dacă Ameluz este ingerat accidental, toxicitatea sistemică este puțin probabilă. Cu toate acestea, se recomandă măsuri de protecție împotriva expunerii la lumina soarelui timp de 48 de ore și ținerea sub observație.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, sensibilizatori utilizați în terapia fotodinamică/radioterapie, codul ATC: L01XD04

Mecanism de acțiune

În urma aplicării topice a acidului 5-aminolevulinic (ALA), substanța este metabolizată în protoporfirină IX (PpIX), un compus fotoactiv care se acumulează intracelular în leziunile tratate. PpIX este activată de iluminarea cu lumină cu o lungime de undă și energie corespunzătoare. În prezența oxigenului, se formează specii reactive de oxigen. Acestea din urmă cauzează deteriorarea componentelor celulare și, în cele din urmă, distrug celulele țintă.

Când Ameluz este utilizat cu protocolul TFD cu lumină roșie, PpIX se acumulează intracelular în celulele țintă în timpul incubării sub pansament etanș la lumină. Iluminarea ulterioară activează porfirinele acumulate și duce astfel la fototoxicitate pentru celulele țintă expuse la lumină.

Când Ameluz este utilizat cu protocoale TFD cu lumină de zi naturală sau artificială, PpIX este produsă și activată continuu în celulele țintă în timpul expunerii la lumină, rezultând un efect microfototoxic constant. Nu este necesar un pansament ocluziv, dar poate fi utilizat opțional în timpul incubării pentru TFD cu lumină de zi artificială.

TFD cu dispozitive de lumină de zi artificială a demonstrat rezultate comparabile cu cele ale TFD cu lumină de zi naturală. Dispozitivele pentru TFD cu lumină de zi artificială pot varia în ceea ce privește spectrul de lumină specific, iradierea și timpul de iluminare. Analiza dispozitivelor exemplificative cu lumină de zi artificială (de exemplu, MultiLite[®], Medisun[®] PDT 9000 și indoorLux[®]) a indicat o activare suficientă a PpIX de către toate dispozitivele testate.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul keratozei actinice (KA) și al cancerizării câmpului:

Eficacitatea și siguranța Ameluz pentru tratamentul keratozei actinice (KA) a fost evaluată la 746 de pacienți înscriși în studii clinice. În faza III a studiului clinic, au fost tratați cu Ameluz 486 de pacienți în total. Toți pacienții aveau cel puțin 4 leziuni de keratoză actinică ușoare până la moderate. Pregătirea locului de aplicare și perioada de incubare au respectat descrierea de la pct. 4.2. Dacă nu au fost eliminate complet la 12 săptămâni după tratamentul inițial, leziunile sau câmpurile cancerizate au fost tratate a doua oară cu un regim terapeutic identic.

A) Terapie fotodinamică cu lumină roșie pentru KA de la nivelul feței și scalpului

În studiul ALA-AK-CT002, un studiu clinic randomizat, observațional, în regim orb, la 571 de pacienți cu KA și o perioadă de urmărire de 6 și 12 luni, terapia fotodinamică cu Ameluz a fost testată din punct de vedere al non-inferiorității față de o cremă înregistrată comercial care conținea 16% metil-aminolevulinat (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoat]) și al superiorității față de placebo. Sursa de lumină roșie a fost fie o lampă cu spectru luminos îngust (Aktilite CL 128 sau Omnilux PDT), fie o lampă cu un spectru luminos mai larg și continuu (Waldmann PDT 1200 L sau Hydrosun Photodyn 505 sau 750). Criteriul principal de evaluare a fost eliminarea completă a leziunilor la pacient la 12 săptămâni după ultima terapie fotodinamică. Ameluz (78,2%) a fost semnificativ mai eficace decât MAL (64,2%, [interval de încredere de 97,5%: 5,9; ∞]) și placebo (17,1%, [interval de încredere de 95%: 51,2; 71,0]). Ratele totale de eliminare a leziunilor au fost mai mari pentru Ameluz (90,4%) în comparație cu MAL (83,2%) și placebo (37,1%). Ratele de eliminare și tolerabilitatea au variat în funcție de sursa de iluminare. Următorul tabel prezintă eficacitatea și reacțiile adverse, durere tranzitorie și eritem, care se produc la locul de aplicare în timpul terapiei fotodinamice cu diferite surse de lumină:

Tabelul 2a: Eficacitate și reacții adverse de durere tranzitorie și eritem apărute la locul de aplicare în timpul terapiei fotodinamice cu diferite surse de lumină pentru tratamentul KA în studiul clinic ALA-AK-CT002

Sursă de lumină	Medicament	Eliminare totală a leziunilor la pacient (%)	Eritem la locul de aplicare (%)			Durere la locul de aplicare (%)		
			ușor	moderat	sever	ușoară	moderată	severă
Spectru îngust	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Spectru larg	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Eficacitatea clinică a fost reevaluată la controalele de la 6 și 12 luni după ultima terapie fotodinamică. Ratele de recurență după 12 luni au fost puțin mai bune pentru Ameluz (41,6%, [interval de încredere de 95%: 34,4; 49,1]) în comparație cu MAL (44,8%, [interval de încredere de 95%: 36,8; 53,0]) și, în funcție de spectrul luminos utilizat pentru iluminare, în favoarea lămpilor cu spectru îngust. Înainte de a hotărî începerea terapiei fotodinamice, trebuie avut în vedere că probabilitatea ca unui pacient să-i fie eliminate complet leziunile la 12 luni după ultimul tratament este de 53,1% sau 47,2% pentru tratamentul cu Ameluz și de 40,8% sau 36,3% pentru tratamentul cu MAL în cazul lămpilor cu spectru îngust sau, respectiv, al tuturor tipurilor de lămpi. Probabilitatea ca pacienții din grupul cu Ameluz să necesite doar 1 tratament și să nu mai prezinte leziuni la 12 luni după terapia fotodinamică este de 32,3%, iar în cazul pacienților din grupul cu MAL este de 22,4% în medie pentru utilizarea tuturor tipurilor de lămpi.

Rezultatul estetic evaluat la 12 săptămâni după ultima terapie fotodinamică (cu scorul însumat inițial de referință 0 exclus) a fost evaluat drept: foarte bun sau bun la 43,1% din pacienții din grupul cu Ameluz, 45,2% în grupul cu MAL și 36,4% în grupul cu placebo; și nesatisfăcător sau diminuat la 7,9%, 8,1% și, respectiv, 18,2% din pacienți.

În studiul ALA-AK-CT003, Ameluz a fost comparat, de asemenea, cu tratamentul cu placebo într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, în care au fost înscriși 122 de pacienți cu KA. Sursa de lumină roșie a asigurat fie un spectru îngust de aproximativ 630 nm la o doză de lumină de 37 J/cm² (Aktilite CL 128), fie un spectru mai larg și continuu în intervalul cuprins între 570 și 670 nm la o doză de lumină de 170 J/cm² (Photodyn 750). Criteriul principal de evaluare a fost eliminarea completă a leziunilor la pacient după 12 săptămâni de la ultima terapie fotodinamică. Terapia fotodinamică cu Ameluz (66,3%) a fost semnificativ mai eficientă decât cea cu placebo (12,5%, p < 0,0001). Rata totală de eliminare a leziunilor a fost mai ridicată pentru Ameluz (81,1%) în comparație cu placebo (20,9%). Ratele de eliminare și tolerabilitatea au variat în funcție de sursa de iluminare în favoarea sursei de lumină cu spectru îngust. Eficacitatea clinică a fost menținută în cursul perioadelor de urmărire de 6 și 12 luni după ultima terapie fotodinamică. Înainte de a hotărî începerea terapiei fotodinamice, trebuie avut în vedere că probabilitatea ca unui pacient să-i fie eliminate complet leziunile la 12 luni după ultimul tratament este de 67,5% sau 46,8% pentru tratamentul cu Ameluz în cazul lămpilor cu spectru îngust sau, respectiv, al tuturor tipurilor de lămpi. Probabilitatea de a necesita doar un tratament cu Ameluz și de a nu mai prezenta leziuni după 12 luni este de 34,5% în medie pentru toate tipurile de lămpi.

Tabelul 2b: Eficacitate și reacții adverse (de durere tranzitorie și eritem) apărute la locul de aplicare în timpul terapiei fotodinamice cu diferite surse de lumină pentru tratamentul KA în studiul clinic ALA-AK-CT003

Sursă de lumină	Medicament	Eliminare totală a leziunilor la pacient (%)	Eritem la locul de aplicare (%)			Durere la locul de aplicare (%)		
			ușor	moderat	sever	ușoară	moderată	severă
Spectru îngust	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Spectru larg	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

În ambele studii privind KA, ALA-AK-CT002 și -CT003, ratele de eliminare au fost mai ridicate după iluminarea cu dispozitive cu spectru luminos îngust, dar incidența și intensitatea tulburărilor de la locul de administrare (de exemplu durere tranzitorie, eritem) au crescut la pacienții ale căror leziuni au fost iluminate cu aceste dispozitive (a se vedea tabelele de mai sus și pct. 4.8).

Rezultatul estetic a fost evaluat drept foarte bun sau bun la 47,6% din pacienții din grupul cu Ameluz în comparație cu 25,0% din pacienții din grupul cu placebo. Un rezultat estetic nesatisfăcător sau diminuat a fost evaluat astfel pentru 3,8% din pacienții din grupul cu Ameluz și pentru 22,5% din pacienții din grupul cu placebo.

Cancerizarea câmpului este caracterizată printr-o zonă de piele unde sunt prezente multiple leziuni KA și există probabilitatea existenței unei zone subiacente și înconjurătoare de deteriorare actinică (un concept cunoscut drept cancerizarea câmpului sau modificarea câmpului); este posibil ca extinderea acestei zone să nu fie evidentă vizual sau la examinarea fizică. Într-un al treilea studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, ALA-AK-CT007, care a înrolat 87 de pacienți, Ameluz a fost comparat cu placebo cu privire la totalitatea câmpurilor de tratament (cancerizarea câmpului) care conțineau între 4 și 8 leziuni KA într-o zonă a câmpului de maxim 20 cm². Sursa de lumină roșie a furnizat un spectru îngust, de aproximativ 635 nm, la o doză de lumină de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz a fost superior placebo în ceea ce privește ratele de eliminare totală a leziunilor la pacient (90,9% față de 21,9% pentru Ameluz și respectiv placebo; p < 0,0001) și ratele de eliminare totală a leziunilor (94,3% față de respectiv 32,9%; p < 0,0001), conform controlului la 12 săptămâni după ultima terapie fotodinamică (TFD). La 96,9% dintre pacienții cu KA pe față și frunte au fost eliminate toate leziunile, la 81,8% dintre pacienții cu KA la nivelul scalpului au fost eliminate în totalitate leziunile. Leziunile de severitate ușoară au fost eliminate în proporție de 99,1% față de 49,2%, cele de severitate moderată în proporție de 91,7% față de 24,1% pentru tratamentul cu Ameluz și respectiv placebo. După numai 1 TFD a avut loc eliminarea completă a leziunilor la pacient în proporție de 61,8% față de 9,4% și respectiv eliminarea completă a leziunilor la 84,2% față de 22,0% pentru tratamentul cu Ameluz și administrarea placebo.

Eficacitatea clinică s-a menținut în perioadele de urmărire de 6 și 12 luni de la ultima TFD. După tratamentul cu Ameluz, 6,2% dintre leziuni au fost recurente după 6 luni și respectiv un procent suplimentar de 2,9% după 12 luni (placebo: 1,9% după 6 luni și respectiv un procent suplimentar de 0% după 12 luni). Ratele de recurență la pacienți au fost de 24,5% și 14,3% după 6 luni și într-un procent suplimentar de 12,2% și 0% după 12 luni pentru Ameluz și respectiv placebo.

Tratamentul câmpului aplicat în acest studiu a permis evaluarea modificărilor calității pielii la momentul inițial și la 6 și 12 luni după ultima TFD; în funcție de severitate. Procentul de pacienți cu afectare cutanată înainte de TFD și la 12 luni după TFD este prezentat în tabelul de mai jos. Toți parametrii de calitate privind pielea în zona tratată s-au îmbunătățit continuu până la momentul specific al urmăririi timp de 12 luni.

Tabelul 3a: Parametrii de calitate privind pielea în zona tratată în timpul urmăririi cu durata de 12 luni (ALA-AK-CT007)

Tipul de afectare cutanată	Severitate	AMELUZ		Placebo	
		Înainte de TFD (%)	La 12 luni după TFD (%)	Înainte de TFD (%)	La 12 luni după TFD (%)
Asperități/ uscăciune/ formare de cruste	Absentă	15	72	11	58
	Ușoară	50	26	56	35
	Moderată/ severă	35	2	33	8
Hiperpigmentare	Absentă	41	76	30	62
	Ușoară	52	24	59	35
	Moderată/ severă	7	0	11	4
Hipopigmentare	Absentă	54	89	52	69
	Ușoară	43	11	44	27
	Moderată/ severă	4	0	4	4

Pigmentare marmorată sau neregulată	Absentă	52	82	48	73
	Ușoară	44	17	41	15
	Moderată/ severă	4	2	11	12
Formare a cicatricilor	Absentă	74	93	74	89
	Ușoară	22	7	22	12
	Moderată/ severă	4	0	4	0
Atrofie	Absentă	69	96	70	92
	Ușoară	30	4	30	8
	Moderată/ severă	2	0	0	0

B) Terapie fotodinamică cu lumină roșie pentru KA de la nivelul regiunii trunchiului, zonei cervicale și extremităților

În studiul clinic ALA-AK-CT010, eficacitatea Ameluz în tratamentul KA la nivelul altor regiuni corporale (extremități, trunchi și zona cervicală) a fost comparată cu administrarea de placebo în cadrul unui studiu clinic de fază III randomizat, în regim dublu-orb, intra-individual, care a comparat 50 de pacienți cu 4 până la 10 KA cu localizări opuse la nivelul extremităților și/sau trunchiului/zonei cervicale. Sursa de lumină roșie a furnizat un spectru îngust, de aproximativ 635 nm la o doză de lumină de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Criteriul final de evaluare principal a fost reprezentat de eliminarea completă a leziunilor după 12 săptămâni de la ultima sesiune de terapie fotodinamică. Ameluz a fost superior față de placebo în ceea ce privește ratele medii de eliminare a leziunilor (86,0% față de 32,9%, respectiv) și ratele de eliminare completă a leziunilor pacienților (67,3% față de 12,2% pentru Ameluz și respectiv placebo), conform controlului efectuat la 12 săptămâni după ultima sesiune de TFD, în timp ce rata leziunilor evaluate de către investigator ca fiind complet eliminate și, în același timp, determinate a fi eliminate conform evaluării histopatologice a unei biopsii, a fost mai mică în ambele grupuri: 70,2% în grupul cu Ameluz și 19,1% în grupul cu placebo.

C) Terapie fotodinamică cu lumină de zi naturală pentru KA de la nivelul feței sau scalpului

Eficacitatea Ameluz în asociere cu TFD cu lumină de zi naturală a fost testată într-un studiu clinic randomizat, în regim orb pentru observator, de fază III, intra-individual (ALA-AK-CT009), care a înrolat 52 pacienți cu 3-9 KA de fiecare parte a feței și/sau a scalpului. Ameluz a fost testat din punct de vedere al non-inferiorității față de o cremă care conține 16% metil-aminolevulinat (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoate]) autorizată pentru punerea pe piață pentru TFD cu lumină de zi naturală. Fiecare parte a feței/scalpului a fost tratată cu unul din cele două produse. TFD cu lumină de zi naturală a fost efectuată afară pe o perioadă continuă de 2 ore în deplină lumină de zi. În zilele însorite se putea recurge la adăpostirea la umbră în cazul în care pacientul se simțea inconfortabil în lumina directă a soarelui. Perioadele ploioase sau timpul pentru care era necesar să fie petrecut în interior erau compensate în consecință cu expunere afară. Este posibil ca lumina de zi naturală să nu fie suficientă pentru tratamentul cu Ameluz cu lumină de zi în timpul lunilor de iarnă în anumite părți ale Europei. Terapie fotodinamică cu Ameluz cu lumină de zi naturală este fezabilă tot anul în sudul Europei, din februarie în octombrie în zona centrală a Europei și din martie în octombrie în nordul Europei. Rata de eliminare completă a leziunilor pentru Ameluz în asociere cu o singură TFD cu lumină de zi naturală a fost de 79,8%, comparativ cu 76,5% pentru comparatorul MAL. Studiul a demonstrat non-inferioritatea pentru Ameluz comparativ cu crema MAL [mai scăzut 97,5% 0 limită de încredere 0,0]. Evenimentele adverse și tolerabilitatea au fost comparabile pentru ambele tratamente. Eficacitatea clinică a fost reevaluată la vizitele de urmărire efectuate după 6 și 12 luni după ultima TFD cu lumină de zi naturală. Ratele medii de recurență a leziunilor după 12 luni au fost mai mici numeric pentru Ameluz (19,5%) comparativ cu MAL (31,2%).

Tabelul 3b: Ratele totale de eliminare a leziunilor (procent de leziuni individuale eliminate complet) în studiul clinic ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Medie \pm AS (%)	N	MAL Medie \pm AS (%)	Limita inferioară de încredere 97,5%	Valoarea P
PPS – non- inferioritate	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – superioritate	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Tratamentul carcinomului cu celule bazale (CCB):

Eficacitatea și siguranța Ameluz pentru tratamentul carcinomului cu celule bazale (CCB) cu o grosime < 2 mm au fost evaluate la 281 pacienți înrolați într-un studiu clinic de fază III (ALA-BCC-CT008). În acest studiu au fost tratați cu Ameluz 138 pacienți în total. Toți pacienții aveau 1 până la 3 leziuni de CCB la nivelul feței/frunții, scalpului cu alopecie, extremităților și/sau gâtului/trunchiului. În acest studiu, terapia fotodinamică cu Ameluz a fost testată pentru non-inferioritate comparativ cu o cremă care conținea metil-aminolevulinat (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoat]) 16%. Sursa de lumină roșie a furnizat un spectru îngust, de aproximativ 635 nm la o doză de lumină de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de eliminarea completă a leziunilor la pacient după 12 săptămâni de la ultima sesiune de terapie fotodinamică.

Rata de eliminare completă a leziunilor la pacient pentru Ameluz a fost de 93,4% comparativ cu 91,8% pentru tratamentul comparator MAL. Studiul a demonstrat non-inferioritatea Ameluz comparativ cu crema MAL [interval de încredere 97,5% - 6,5]. Dintre leziunile de CCB, 94,6% au fost eliminate cu Ameluz, 92,9% cu MAL: Pentru CCB ganglionar, 89,3% dintre leziuni au fost eliminate cu Ameluz, 78,6% cu MAL. Evenimentele adverse și tolerabilitatea au fost comparabile pentru cele două tratamente.

Eficacitatea clinică a fost reevaluată la vizitele de urmărire la 6 și 12 luni de la ultima sesiune de terapie fotodinamică. Ratele de recurență ale leziunilor după 6 și 12 luni au fost 2,9% și respectiv 6,7% pentru Ameluz și 4,3% și 8,2% pentru MAL.

Tabelul 4: Eficacitatea TFD pentru tratamentul CCB pentru toți pacienții și subgrupele selectate în studiul clinic ALA-BCC-CT008

	Ameluz Număr de pacienți n (%)	Ameluz Rata de eliminare completă la pacient n (%)	Ameluz Rata completă de eliminare a leziunilor n (%)	MAL Număr de pacienți n (%)	MAL Rata de eliminare completă la pacient n (%)	MAL Rata completă de eliminare a leziunilor n (%)
Total	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Subgrupe:						
Pacienți cu mai mult de 1 leziune CCB	23 (19,0)	23/23 (100,0)	n,a,	16 (14,5)	14/16 (87,5)	n,a,
Superficiale (exclusiv)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Ganglionare (exclusiv)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Altele (inclusiv leziuni CCB superficiale/ ganglionare mixte)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Grosime > 1 mm	n,a,	n,a,	8/11 (72,7)	n,a,	n,a,	8/12 (66,7)
CCB la nivelul capului (exclusiv)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
CCB la nivelul trunchiului (exclusiv)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Distribuția pacienților pe subgrupe a fost similară pentru tratamente cu ambele produse și reprezintă distribuția de la nivelul populației generale, în care peste 70% din CCB sunt localizate în regiunea capului/trunchiului. CCB localizat în această regiune aparține în principal subtipului superficial. În concluzie, chiar dacă mărimile subgrupelor sunt prea reduse pentru a trage concluzii semnificative cu privire la grupele individuale, distribuția celor două tratamente pe subgrupele relevante este similară în foarte mare măsură. De aceea, nu pare plauzibil ca acest lucru să aibă un impact negativ asupra aserțiunii de non-inferioritate a criteriului final de evaluare primar al studiului sau asupra tendințelor generale observate la toate subgrupele.

Într-un studiu clinic conceput pentru a investiga potențialul de sensibilizare al ALA la 216 subiecți sănătoși, la 13 subiecți (6%) a apărut dermatită de contact alergică după expunerea continuă timp de 21 de zile la doze de ALA mai crescute decât dozele utilizate în mod normal în tratarea KA: Nu s-a observat dermatită de contact alergică în condiții normale de tratament.

Severitatea leziunilor de keratoză actinică a fost clasificată în conformitate cu scala descrisă de Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grad		Descriere clinică a clasificării severității
0	absentă	nu sunt prezente leziuni KA, nici vizibile, nici palpabile
1	ușoară	macule plate, de culoare roz, fără semne de hiperkeratoză și eritem, ușoară palpabilitate, leziunile KA fiind mai degrabă simțite decât observate
2	moderată	papule de culoare roz până la roșiatic și plăci eritematoase cu suprafață hiperkeratozică, leziuni KA cu grosime moderată, care se observă și se simt cu ușurință
3	severă	leziuni KA foarte groase și/sau evidente

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ameluz la toate subgrupele de copii și adolescenți în keratoză actinică. Există o derogare de clasă pentru carcinomul cu celule bazale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția cutanată *in vitro* la nivelul pielii umane a fost studiată utilizându-se Ameluz care conținea acid 5-aminolevulinic radiomarcant (ALA). După 24 de ore, absorbția cumulată medie (incluzând acumularea în derm) la nivelul pielii umane a fost de 0,2% din doza administrată. Nu au fost efectuate studii corespunzătoare la om pe piele cu leziuni de keratoză actinică și/sau suprafață rugoasă.

Distribuție

Într-un studiu clinic de fază II, concentrațiile serice de acid 5-aminolevulinic și protoporfirină IX și concentrațiile de ALA din urină au fost măsurate înainte și la 3 și 24 de ore după administrarea Ameluz pentru tratament fotodinamic. Niciuna din concentrațiile postdozare nu a crescut în comparație cu valorile predozare prezente în mod natural, indicând absența unei absorbții sistemice relevante în urma administrării topice.

S-a efectuat un studiu de FC pentru utilizarea maximă la 12 pacienți cu cel puțin 10 KA de severitate ușoară până la moderată la nivelul feței sau al frunții. S-a aplicat un tub întreg de placebo și Ameluz, urmat de TFD, într-un design cu secvențe fixe, cu o perioadă de eliminare de 7 zile, de evaluare a concentrațiilor plasmatiche de ALA și PpIX de la momentul inițial și dependente de Ameluz. La majoritatea pacienților s-a observat o creștere de până la 2,5 ori a concentrațiilor plasmatiche de bază pentru ALA în timpul primelor 3 ore de la aplicarea Ameluz, care se situează în continuare în intervalul normal al concentrațiilor endogene de ALA raportate și publicate anterior. Concentrațiile

plasmatică ale metabolitului PpIX au fost în general scăzute la toți pacienții și la niciunul dintre pacienți nu s-a observat o creștere evidentă a concentrațiilor plasmatică de PpIX după aplicarea Ameluz.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu relevă un pericol special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea cutanată sau a studiilor raportate în literatura de specialitate privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ALA.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă xantan
Fosfatidilcolină din soia
Polisorbat 80
Trigliceride cu lanț mediu
Alcool izopropilic
Fosfat disodic dihidrat
Dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat
Benzoat de sodiu (E 211)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Tub înainte de deschidere: 24 luni
După prima deschidere: 4 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A se ține tubul bine închis după prima deschidere.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O cutie conținând un tub de aluminiu cu lac interior de epoxifenol și un sigiliu din latex și cu un dop filetat din polietilenă de înaltă densitate. Fiecare tub conține 2 g de gel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Fiecare lampă trebuie utilizată în conformitate cu manualul de utilizare. Trebuie utilizate doar lămpi marcate CE, prevăzute cu filtrele și/sau oglinzile reflectoare necesare pentru a reduce la minimum expunerea la căldură, lumină albastră (numai pentru TFD cu lumină roșie) și radiație ultravioletă (UV). Specificațiile tehnice ale dispozitivului trebuie verificate înainte de utilizarea unei anumite surse de lumină și trebuie îndeplinite cerințele pentru spectrul luminos prevăzut. Atât pacientul, cât și personalul medical care efectuează terapia fotodinamică trebuie să respecte eventualele instrucțiuni de siguranță furnizate împreună cu sursa de lumină utilizată. În timpul iluminării, pacientul și personalul

medical trebuie să poarte ochelari de protecție corespunzători pentru TFD cu lumină roșie și, atunci când se recomandă, pentru TFD cu lumină de zi artificială. Nu este necesară protejarea pielii sănătoase netratate din jurul leziunilor tratate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/740/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 decembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ameluz 78 mg/g gel
acid 5-aminolevulinic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un gram conține acid 5-aminolevulinic 78 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Gumă xantan, fosfatidilcolină din soia, polisorbat 80, trigliceride cu lanț mediu, alcool izopropilic, fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, benzoat de sodiu (E 211), apă purificată. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se arunca după 4 luni de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se ține tubul bine închis după prima deschidere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/740/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr} [cod medicament]

SN {număr} [număr de serie]

NN {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ameluz 78 mg/g gel
acid 5-aminolevulinic
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 g

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ameluz 78 mg/g gel
acid 5-aminolevulinic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ameluz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ameluz
3. Cum să utilizați Ameluz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ameluz
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ameluz și pentru ce se utilizează

Ameluz conține substanța activă acid 5-aminolevulinic. Se utilizează pentru **tratamentul:**

- **keratozelor actinice** ușor palpabile până la moderat groase sau al unor câmpuri întregi afectate de keratoze actinice la adulți. Keratozele actinice reprezintă anumite modificări ale stratului exterior al pielii care pot duce la cancer de piele.
- **Carcinomului cu celule bazale** superficial și/sau ganglionar neadekvat pentru tratamentul chirurgical din cauza morbidității posibile asociate tratamentului și/sau al rezultatului cosmetic defectuos la adulți. Carcinomul cu celule bazale este un cancer de piele care poate provoca zone roșiatice, cu cruste sau una sau mai multe proeminențe mici care sângerează ușor și nu se vindecă.

După aplicare, substanța activă din Ameluz devine o substanță fotoactivă care se acumulează în celulele afectate. Iluminarea cu lumină corespunzătoare produce molecule reactive care conțin oxigen și care acționează împotriva celulelor țintă. Această terapie este cunoscută drept terapie fotodinamică (TFD).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ameluz

Nu utilizați Ameluz

- dacă sunteți **alergic** la
 - acid 5-aminolevulinic sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
 - substanțe fotoactive numite porfirine
 - soia sau alune
- dacă aveți o afecțiune cu formare deficitară a pigmentului roșu al sângelui, numită **porfirie**
- dacă aveți **alte afecțiuni ale pielii, cauzate sau agravate de expunerea la lumină**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ameluz, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- În cazuri foarte rare, terapia fotodinamică poate determina creșterea riscului de apariție a pierderii temporare de memorie.
- Utilizarea Ameluz nu este recomandată dacă utilizați imunosupresoare.

- Evitați aplicarea Ameluz:
 - pe leziuni care sângerează
 - la nivelul ochilor sau al mucoaselor.
 - pe zone de piele afectate de alte boli sau cu tatuaje, deoarece acest lucru poate afecta succesul și evaluarea tratamentului.
- Pregătirea intensivă a leziunilor (de exemplu, peeling chimic urmat de laser ablativ) poate duce la creșterea durerii în timpul TFD.
- Întrerupeți orice terapie cu UV înainte de tratament.
- Evitați expunerea la soare a zonelor cu leziuni tratate și a pielii înconjurătoare timp de aproximativ 48 de ore după tratament.

Copii și adolescenți

Keratozele actinice și carcinoamele cu celule bazale nu apar la copii și adolescenți decât în cazuri extrem de rare.

Ameluz împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Informați-vă medicul dacă utilizați medicamente care intensifică reacțiile alergice sau alte reacții nocive după expunerea la lumină, cum sunt

- **sunătoare** sau preparate pe bază de sunătoare: medicamente pentru tratamentul depresiei
- **griseofulvină**: un medicament pentru tratamentul infecțiilor micotice
- **medicamente pentru creșterea eliminării de apă prin rinichi**, a căror substanță activă are o denumire care se termină de cele mai multe ori în „tiazidă” sau „tizidă”, cum este hidroclorotiazida
- anumite **medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat**, cum sunt glibenclamidă, glimepiridă
- **medicamente pentru tratamentul tulburărilor psihice, grețurilor sau vărsăturilor**, a căror substanță activă are o denumire care se termină de cele mai multe ori în „azină”, cum este fenotiazina
- **medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene**, a căror substanță activă are o denumire care începe cu „sulfa” sau care se termină în „oxacin” sau „ciclină”, cum este tetraciclina

Sarcina și alăptarea

Ameluz nu este recomandat în timpul sarcinii, din cauza datelor insuficiente.

Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după aplicarea Ameluz.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ameluz nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ameluz conține

- benzoat de sodiu (E211) 2,4 mg în fiecare gram de gel. Benzoatul de sodiu poate determina iritație locală.
- fosfatidilcolină din soia: dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să utilizați Ameluz

Ameluz se utilizează exclusiv pe piele. Tratamentul constă din aplicarea Ameluz și expunerea la lumină. O sesiune de tratament poate fi administrată pentru una sau mai multe leziuni sau pentru câmpuri de tratament întregi. Sursa de iluminare pentru tratamentul leziunilor sau câmpurilor din keratoza actinică poate fi lumina de zi (naturală sau artificială) sau o lampă specială cu lumină roșie. Medicul dumneavoastră va decide ce opțiune de tratament va utiliza, în funcție de leziunile dumneavoastră.

Sursa de iluminare pentru TFD trebuie să fie întotdeauna o lampă cu lumină roșie în tratamentul keratozei actinice de la nivelul regiunilor corporale ale trunchiului, cefei și extremităților, și al carcinomului cu celule bazale.

Tratamentul leziunilor sau câmpurilor de keratoze actinice și carcinom cu celule bazale cu utilizarea unei lămpi cu lumină roșie

Utilizarea Ameluz împreună cu o lampă cu lumină roșie necesită echipamente și cunoștințe specifice în ceea ce privește terapia fotodinamică. Prin urmare, acest tratament se efectuează în cabinetul medicului.

Pregătirea leziunilor

Zona de aplicare se șterge cu un tampon de vată îmbibat în alcool pentru a degresa pielea. Crustele și cojile se îndepărtează cu grijă și toate suprafețele leziunilor sunt înăsprite ușor. Trebuie manifestată prudență pentru a evita sângerarea.

Aplicarea gelului

Ameluz se aplică formându-se o peliculă de aproximativ 1 mm grosime peste întreaga suprafață a leziunilor sau a câmpurilor și pe aproximativ 5 mm din zona înconjurătoare, cu vârfurile degetelor protejate de mănușă sau cu o spatulă. Se va menține o distanță de cel puțin 1 cm față de ochi și mucoase. Clătiți cu apă în cazul unui astfel de contact. Gelul este lăsat să se usuce timp de aproximativ 10 minute înainte de aplicarea unui pansament etanș la lumină peste locul care urmează să fie tratat. Pansamentul se scoate după 3 ore. Gelul rămas se șterge.

Iluminarea cu utilizarea unei lămpi cu lumină roșie

După curățare, întreaga zonă tratată este iluminată cu ajutorul unei surse de lumină roșie. Eficacitatea și reacțiile adverse, cum sunt durerile temporare, variază în funcție de sursa de lumină utilizată. Atât pacienții, cât și personalul medical trebuie să respecte eventualele instrucțiuni de siguranță furnizate împreună cu sursa de lumină utilizată în timpul tratamentului. Toți trebuie să poarte ochelari de protecție corespunzatori în timpul iluminării. Nu este necesar să se protejeze pielea sănătoasă netratată.

Tratamentul leziunilor și câmpurilor de keratoze actinice de la nivelul feței și scalpului cu lumină de zi naturală

Considerente înainte de tratament

Utilizați tratamentul cu lumină de zi naturală numai dacă vremea este adecvată pentru a sta confortabil afară timp de două ore (cu temperaturi >10 °C). Dacă vremea este ploioasă sau există probabilitatea să plouă, nu trebuie să utilizați tratamentul cu lumină de zi naturală.

Pregătirea leziunilor

Aplicați cremă de protecție solară pe pielea expusă la soare cu 15 minute înainte de tratarea leziunilor. Utilizați numai creme de protecție solară cu filtre chimice și factor de protecție solară 30 sau mai mare. Nu utilizați creme de protecție solară cu filtre fizice, cum sunt dioxidul de titan, oxidul de zinc, deoarece acestea inhibă absorbția luminii și, prin urmare, pot influența eficacitatea. Ștergeți apoi zona de aplicare cu tampoane înmuiate în alcool pentru a degresa pielea. Îndepărtați cu atenție crustele și cojile și înăspriti ușor toate suprafețele cu leziuni. Aveți grijă să evitați sângerarea.

Aplicarea gelului

Aplicați Ameluz pentru a forma un strat subțire pe întreaga zonă cu leziuni sau câmpuri și aproximativ 5 mm din zona înconjurătoare, cu vârful degetelor protejate de mănuși sau cu o spatulă. Evitați orice contact cu ochii și mucoasele menținând o distanță de cel puțin 1 cm față de acestea. Clătiți cu apă în cazul unui astfel de contact. Nu este necesară aplicarea unui pansament strâns. Nu ștergeți gelul pe durata întregii sesiuni de tratament cu lumină de zi naturală.

Iluminare cu utilizarea luminii de zi naturale pentru tratarea keratozei actinice

În cazul în care condițiile meteo sunt adecvate (vezi mai sus; Considerente înainte de tratament), trebuie să mergeți afară în decurs de 30 minute de la aplicarea gelului și să rămâneți pe o perioadă continuă de 2 ore în plină lumină de zi. Se acceptă adăpostirea la umbră atunci când este caniculă. Dacă timpul petrecut afară este întrerupt, trebuie să compensați acest lucru cu un timp de iluminare mai lung. După două ore de expunere la lumină, îndepărtați gelul rămas.

Tratamentul leziunilor și câmpurilor de keratoze actinice de la nivelul feței și scalpului folosind o lampă cu lumină de zi artificială

Utilizarea Ameluz împreună cu o lampă cu lumină de zi artificială necesită echipamente și cunoștințe specifice în ceea ce privește terapia fotodinamică. Prin urmare, acest tratament se efectuează în cabinetul medicului.

Pregătirea leziunilor

Zona de aplicare se șterge cu un tampon de vată îmbibat în alcool pentru a degresa pielea. Crustele și cojile se îndepărtează cu grijă și toate suprafețele leziunilor vor fi frecate ușor. Trebuie manifestată prudență, pentru a evita sângerarea.

Aplicarea gelului

Se aplică un strat subțire de Ameluz peste întreaga suprafață a leziunilor sau a câmpurilor și pe aproximativ 5 mm din zona înconjurătoare, cu vârfurile degetelor protejate de mănușă sau cu o spatulă. Se va menține o distanță de cel puțin 1 cm față de ochi și mucoase. Clătiți cu apă în cazul unui astfel de contact.

Incubarea și iluminarea cu o lampă cu lumină de zi artificială

După aplicare, timpul total de tratament (care include incubarea și iluminarea) trebuie să fie de 2 ore și nu mai mult de 2,5 ore. Cu toate acestea, iluminarea trebuie să înceapă în decurs de 0,5 până la 1 oră după aplicarea gelului. Nu este necesar pansament ocluziv în timpul incubării. Poate fi folosit opțional, dar trebuie îndepărtat cel târziu înainte de iluminare. Atât pacienții, cât și profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să respecte instrucțiunile de siguranță furnizate împreună cu sursa de lumină în timpul terapiei. Nu este necesar să se protejeze pielea sănătoasă netratată. După expunerea la lumină, gelul rămas trebuie șters.

Numărul de tratamente

- Leziunile și câmpurile de keratoze actinice se tratează într-o singură ședință.
- Carcinomul cu celule bazale este tratat în două ședințe, cu un interval de o săptămână între ședințe.

Leziunile tratate trebuie evaluate la 3 luni de la tratament. Medicul dumneavoastră va decide cât de bine a răspuns fiecare leziune a pielii și poate fi necesar ca tratamentul să fie repetat la acest moment.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse de la locul aplicării se produc la aproximativ 9 utilizatori din 10 și indică faptul că celulele afectate răspund la tratament.

În general, reacțiile adverse sunt ușoare sau moderate ca intensitate și se pot produce, în mod normal, în timpul iluminării sau după 1 până la 4 zile. Totuși, în unele cazuri, acestea pot persista timp de 1 până la 2 săptămâni sau chiar mai mult. În cazuri rare, din cauza reacțiilor adverse, de exemplu durerea, poate fi necesar să se întrerupă sau înceteze iluminarea. După perioade mai extinse, tratamentul cu Ameluz duce frecvent la îmbunătățirea continuă a parametrilor de calitate a pielii.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate la utilizarea Ameluz cu o lampă cu lumină roșie. Studiul efectuat cu Ameluz cu utilizarea luminii de zi naturale sau artificiale a arătat tipuri similare de reacții adverse însă, în special în cazul durerii, cu intensitate mai mică. Unele reacții la locul de aplicare au fost observate înainte de utilizarea luminii.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- reacții la locul de aplicare
 - înroșire a pielii
 - durere (inclusiv arzătoare)
 - iritație
 - mâncărime
 - umflare a țesuturilor cauzată de excesul de lichide
 - formare de cruste
 - descuamare a pielii
 - întărire
 - senzații anormale, cum sunt înțepături, furnicături sau amorțeală

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- reacții la locul de aplicare
 - vezicule
 - secreții
 - abraziune
 - altă reacție
 - disconfort
 - sensibilitate crescută la durere
 - sângerare
 - căldură
- dureri de cap

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- reacții la locul de aplicare
 - modificare a culorii pielii
 - pustule
 - ulcerații
 - umflare
 - inflamație
 - eczemă cu pustule
 - reacție alergică¹
- vezicule
- uscăciune a pielii
- umflare a pleoapelor cauzată de excesul de lichid, vedere încețoșată sau afectare a vederii
- senzație neplăcută, anormală, la atingere
- frisoane
- senzație de fierbințeală, febră, bufeuri
- pierdere temporară de memorie¹
- durere
- nervozitate
- secreție la nivelul plăgii
- oboseală
- erupție trecătoare pe piele, pete roșii sau violacee pe corp
- ulcerații
- tumefiere
- senzație de stângere la nivelul pielii

¹ Date din cadrul experienței ulterioare punerii pe piață

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ameluz

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe tub și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține tubul bine închis după prima deschidere. Aruncați tuburile care au fost deschise în urmă cu 4 luni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ameluz

- Substanța activă este acidul 5-aminolevulinic.
1 g de Ameluz conține acid 5-aminolevulinic 78 mg (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt:
fosfat disodic dihidrat, alcool izopropilic, polisorbitat 80, apă purificată, benzoat de sodiu (E 211), dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, fosfatidilcolină din soia, trigliceride cu lanț mediu, gumă xantan. Vezi pct. 2.

Cum arată Ameluz și conținutul ambalajului

Ameluz este un gel de culoare alb-gălbui.

Fiecare cutie conține un tub de aluminiu cu 2 g de gel, închis cu dop filetat din polietilenă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.