

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ameluz 78 mg/g γέλη

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο (g) γέλης περιέχει 78 mg 5-αμινολεβουλινικού οξέος (ως υδροχλωρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 2,4 mg βενζοϊκού νατρίου (E211), 3 mg φωσφατιδυλοχολίνης σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.

Λευκή έως κιτρινωπή γέλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ακτινικής κεράτωσης (βαθμού 1 έως 2 κατά Olsen, βλ. παράγραφο 5.1) και της καρκινογένεσης πεδίου σε ενήλικες.

Θεραπεία του επιφανειακού ή/και οζώδους βασικοκυτταρικού καρκινώματος που είναι ακατάλληλο για χειρουργική θεραπεία λόγω της πιθανής σχετιζόμενης με τη θεραπεία νοσηρότητας ή/και του πτωχού αισθητικού αποτελέσματος σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία σε ενήλικες

*Για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (AK) του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής, μία συνεδρία φωτοδυναμικής θεραπείας (με φυσικό φως ημέρας ή λαμπτήρα ερυθρού φωτός ή τεχνητού φωτός ημέρας) πρέπει να χορηγείται για μεμονωμένη βλάβη ή πολλαπλές βλάβες ή ολόκληρα πεδία με καρκινογένεση (περιοχές δέρματος όπου πολλαπλές βλάβες AK περιβάλλονται από μια περιοχή ακτινικής και οφειλόμενης στον ήλιο βλάβης εντός ενός περιορισμένου πεδίου).*

*Για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (AK) στη σωματική περιοχή του κορμού, του λαιμού ή των άκρων, πρέπει να χορηγείται μία συνεδρία φωτοδυναμικής θεραπείας ερυθρού φωτός στενού φάσματος.*

Οι βλάβες ακτινικής κεράτωσης ή πεδίων πρέπει να αξιολογούνται τρεις μήνες μετά τη θεραπεία. Βλάβες ή πεδία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία τα οποία δεν έχουν υποχωρήσει πλήρως μετά από 3 μήνες πρέπει να υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία.

*Για τη θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), δύο συνεδρίες φωτοδυναμικής θεραπείας με λαμπτήρα ερυθρού φωτός πρέπει να χορηγούνται για μία ή πολλαπλές βλάβες με μεσοδιάστημα περίπου μίας εβδομάδας μεταξύ των συνεδριών. Οι βλάβες βασικοκυτταρικού καρκινώματος πρέπει να αξιολογούνται τρεις μήνες μετά την τελευταία θεραπεία. Βλάβες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία οι οποίες δεν έχουν υποχωρήσει πλήρως μετά από 3 μήνες πρέπει να υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία.*

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Ameluz στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Ameluz προορίζεται για δερματική χρήση.

Το Ameluz πρέπει να χορηγείται υπό την καθοδήγηση ιατρού, νοσοκόμου ή άλλου επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας. Όταν απαιτείται η χρήση λαμπτήρα ερυθρού φωτός ή τεχνητού φωτός ημέρας, η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται από επαγγελματία υγείας.

## **Θεραπεία της ΑΚ, της καρκινογένεσης πεδίου και του ΒCC με χρήση λαμπτήρα ερυθρού φωτός:**

- α) *Προετοιμασία των βλαβών:* Πριν από τη χορήγηση του Ameluz, όλες οι βλάβες πρέπει να σκουπίζονται προσεκτικά με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με αιθανόλη ή ισοπροπανόλη για να διασφαλιστεί η απολίπανση του δέρματος. Αφαιρέστε επιμελώς τις φολίδες και εφελκίδες από το δέρμα και ξύστε απαλά όλες τις προσβεβλημένες επιφάνειες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την αποφυγή αιμορραγίας. Οι βλάβες οζώδους ΒCC συχνά καλύπτονται από μια άθικτη στιβάδα επιδερμικής κερατίνης η οποία πρέπει να αφαιρείται. Το εκτεθειμένο καρκινικό υλικό πρέπει να αφαιρείται ήπια χωρίς καμία προσπάθεια εκτομής πέρα από τα όρια του όγκου.
- β) *Εφαρμογή της γέλης:* Το Ameluz πρέπει να εφαρμόζεται στην επιφάνεια της βλάβης ή σε ολόκληρα τα πεδία με καρκινογένεση και 5 mm περίπου της γύρω περιοχής, με στρώση πάχους περίπου 1 mm (επιφάνεια περίπου 20 cm<sup>2</sup> ανά σωληνάριο). Η γέλη πρέπει να εφαρμόζεται χρησιμοποιώντας γάντια με ειδική ενίσχυση στα ακροδάχτυλα ή σπάτουλα και πρέπει να παραμένει στην επιφάνεια του δέρματος για περίπου 10 λεπτά έως ότου στεγνώσει, πριν τοποθετηθεί επίδεσμος ελαφριάς επίδεσης στο υπό θεραπεία σημείο. Μετά από 3 ώρες επώασης, ο επίδεσμος πρέπει να αφαιρείται και η εναπομείνουσα γέλη να σκουπίζεται. Η γέλη μπορεί να εφαρμόζεται σε υγιές δέρμα γύρω από τις βλάβες. Πρέπει να αποφεύγεται η άμεση επαφή του Ameluz με τα μάτια ή τους βλεννογόνους υμένες (τηρείτε απόσταση 1 εκατοστού). Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, συνιστάται να ξεπλένετε με νερό.
- γ) *Ακτινοβολήση:* Μετά τον καθαρισμό των βλαβών, ολόκληρη η προς θεραπεία επιφάνεια ακτινοβολείται με πηγή ερυθρού φωτός, είτε με στενό φάσμα φωτός περί τα 630 nm και δόση φωτός 37 J/cm<sup>2</sup> περίπου, ή με ευρύτερο και συνεχές φάσμα φωτός μήκους κύματος μεταξύ 570 - 670 nm και δόση φωτός μεταξύ 75 και 200 J/cm<sup>2</sup>. Είναι σημαντικό να διασφαλίζεται ότι χορηγείται η σωστή δόση φωτός. Η συνολική δόση φωτός καθορίζεται από παράγοντες όπως η ένταση της ακτινοβολίας (ή ισοδύναμο), το μέγεθος του φωτεινού πεδίου, η απόσταση μεταξύ του λαμπτήρα και της επιφάνειας του δέρματος και ο χρόνος έκθεσης στο φως. Οι εν λόγω παράγοντες ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο του λαμπτήρα. Εάν διατίθεται κατάλληλος ανιχνευτής, η χορηγούμενη δόση φωτός πρέπει να παρακολουθείται. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης ο λαμπτήρας πρέπει να βρίσκεται στην απόσταση από την επιφάνεια του δέρματος που ορίζεται στο εγχειρίδιο χρήσης. Βλ. επίσης παράγραφο 6.6. Για την επίτευξη μεγαλύτερου ποσοστού θεραπείας συνιστάται η χρήση λαμπτήρα στενού φάσματος. Ενδέχεται να χρειασθεί να ληφθεί υπόψη η συμπτωματική θεραπεία παροδικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο σημείο της θεραπείας. Εάν οι πηγές φωτός στενού φάσματος δεν είναι ανεκτές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρύτερο και συνεχές φάσμα.

Σημείωση: Η αποτελεσματικότητα του Ameluz στη θεραπεία της ΑΚ στις σωματικές περιοχές του κορμού, του λαιμού και των άκρων έχει καταδειχθεί μόνο στο πεδίο εφαρμογής της PDT στενού φάσματος. Δεν υπάρχουν δεδομένα για αυτές τις σωματικές περιοχές με PDT με λαμπτήρες ευρύτερου φάσματος ή με PDT με φυσικό ή τεχνητό φως ημέρας.

Οι βλάβες πρέπει να επαναξιολογούνται μετά από τρεις μήνες και, εάν χρειασθεί, οποιεσδήποτε υπολειπόμενες βλάβες ή πεδία μπορούν να υποβληθούν εκ νέου σε θεραπεία. Συνιστάται η ανταπόκριση των βλαβών BCC να επιβεβαιώνεται μέσω ιστολογικής εξέτασης υλικού βιοψίας, εάν κρίνεται απαραίτητο. Ακολουθώντας, συνιστάται μακροχρόνια κλινική παρακολούθηση του BCC, με ιστολογική εξέταση εάν είναι απαραίτητο.

**Θεραπεία της AK και της καρκινογένεσης πεδίου του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής με φυσικό ή τεχνητό φως ημέρας:**

*α) Ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη θεραπεία:*

*Η PDT με φυσικό φως ημέρας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν οι συνθήκες είναι κατάλληλες για άνετη παραμονή σε εξωτερικό χώρο για δύο ώρες (με θερμοκρασίες >10°C). Εάν ο καιρός είναι, ή είναι πιθανό να γίνει, βροχερός, δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί η θεραπεία με φυσικό φως ημέρας.*

*Για PDT με φυσικό φως ημέρας, πρέπει να εφαρμοστεί αντηλιακό 15 λεπτά πριν την προκαταρκτική θεραπεία των βλαβών προκειμένου να προστατευτεί το δέρμα που εκτίθεται στον ήλιο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αντηλιακό με χημικά φίλτρα και SPF 30 ή υψηλότερο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αντηλιακά με φυσικά φίλτρα όπως διοξείδιο του τιτανίου, οξείδιο του ψευδαργύρου κ.λπ., καθώς αυτά εμποδίζουν την απορρόφηση του φωτός και μπορούν επομένως να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα.*

*Για PDT με τεχνητό φως ημέρας, το αντηλιακό δεν είναι απαραίτητο, επειδή οι ασθενείς δεν εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης.*

*β) Προετοιμασία των βλαβών:* Πριν από τη χορήγηση του Ameluz, όλες οι βλάβες πρέπει να σκουπίζονται προσεκτικά με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με αιθανόλη ή ισοπροπανόλη για να διασφαλιστεί η απολίπανση του δέρματος. Οι φολίδες και οι εφελκίδες πρέπει να αφαιρεθούν με ακρίβεια από το δέρμα και όλες οι προσβεβλημένες επιφάνειες να ξυστούν απαλά. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την αποφυγή αιμορραγίας.

*γ) Εφαρμογή της γέλης:* Ένα λεπτό στρώμα Ameluz πρέπει να εφαρμόζεται στην επιφάνεια της βλάβης ή σε ολόκληρα τα πεδία με καρκινογένεση και 5 mm περίπου της γύρω περιοχής χρησιμοποιώντας γάντια με ειδική ενίσχυση στα ακροδάχτυλα ή σπάτουλα. Δεν είναι απαραίτητος αδιαπέραστος επίδεσμος κατά τη διάρκεια της επώασης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προαιρετικά για την PDT με τεχνητό φως ημέρας, αλλά πρέπει να αφαιρεθεί το αργότερο πριν από την ακτινοβολήση. Η γέλη μπορεί να εφαρμόζεται σε υγιές δέρμα γύρω από τις βλάβες. Πρέπει να αποφεύγεται η άμεση επαφή του Ameluz με τα μάτια ή τους βλεννογόνους υμένες (τηρείτε απόσταση 1 εκατοστού). Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, συνιστάται να ξεπλένετε με νερό. Η γέλη δεν πρέπει να σκουπίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) με φως ημέρας.

*δ) Επώαση και ακτινοβολήση με χρήση φωτός ημέρας για θεραπεία της AK:*

*PDT με φυσικό φως ημέρας:*

Εάν οι συνθήκες είναι κατάλληλες (βλ. παράγραφο α. Ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη θεραπεία), οι ασθενείς πρέπει να βγουν σε εξωτερικό χώρο εντός 30 λεπτών μετά την εφαρμογή της γέλης και να παραμείνουν για 2 συνεχείς ώρες σε πλήρες φως ημέρας. Η καταφυγή στη σκιά εάν ο καιρός είναι ζεστός είναι αποδεκτή. Η διακοπή του χρονικού διαστήματος παραμονής σε εξωτερικό χώρο θα πρέπει να αντισταθμίζεται με μεγαλύτερο χρόνο ακτινοβολήσης. Η εναπομείνσα γέλη πρέπει να αφαιρεθεί μετά την ολοκλήρωση της έκθεσης στο φως.

*PDT με τεχνητό φως ημέρας:*

Για να διασφαλιστεί η επαρκής σύνθεση πρωτοπορφυρίνης IX (PrIX), ο συνολικός χρόνος θεραπείας (καλύπτοντας την επώαση και την ακτινοβολήση) πρέπει να είναι 2 ώρες και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2,5 ώρες. Ωστόσο, η ακτινοβολήση πρέπει να ξεκινά εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά την εφαρμογή της γέλης για την αποφυγή υπερβολικής συσσώρευσης PrIX, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αίσθημα αυξημένου άλγους. Ο χρόνος ακτινοβολήσης ενδέχεται να ποικίλλει λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών (π.χ. ένταση ακτινοβολίας και φάσμα φωτός) των ιατρικών συσκευών με σήμανση CE για PDT με τεχνητό φως ημέρας. Οι συσκευές πρέπει να

έχουν είτε συνεχές είτε περιοδικό φάσμα, καλύπτοντας μία ή περισσότερες κορυφές/ζώνες απορρόφησης της PpIX στο εύρος μεταξύ 400 και 750 nm. Σε όλες τις συσκευές τεχνητού φωτός ημέρας που μελετήθηκαν και είχαν αποδεδειγμένη δραστηριότητα ενεργοποίησης της PpIX τουλάχιστον, η κορυφή απορρόφησης της PpIX με ερυθρό φως ήταν περίπου στα 631 nm. Προκειμένου να διασφαλιστεί η χορήγηση σωστής δόσης φωτός, πρέπει να ληφθούν υπόψη η δόση φωτός και οι συνθήκες ακτινοβολίας που συνιστώνται στα εγχειρίδια χρήσης των συσκευών τεχνητού φωτός ημέρας. Ωστόσο, η ελάχιστη εφαρμοζόμενη δόση στην επιφάνεια των βλαβών δεν πρέπει να είναι μικρότερη από  $\sim 14 \text{ J/cm}^2$ . Ο ασθενής και ο χειριστής πρέπει να τηρούν τις παρεχόμενες οδηγίες ασφάλειας για την πηγή φωτός. Η εναπομείνασα γέλη πρέπει να αφαιρεθεί μετά την ολοκλήρωση της έκθεσης στο φως.

Οι βλάβες πρέπει να επαναξιολογούνται μετά από τρεις μήνες και, εάν χρειασθεί, οποιεσδήποτε υπολειπόμενες βλάβες ή πεδία μπορούν να υποβληθούν εκ νέου σε θεραπεία.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις πορφυρίνες, στη σόγια ή στα φυστίκια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Πορφυρία.
- Γνωστή φωτοδερμάτωση ποικίλης παθολογίας και συχνότητας, π.χ. μεταβολικές διαταραχές όπως αμινοξυουρία, ιδιοπαθείς ή ανοσολογικές διαταραχές όπως πολυμορφική αντίδραση στο φως, γενετικές διαταραχές όπως μελαγχρωματική ξηροδερμία, καθώς και νόσοι που επιδεινώνονται λόγω έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως ο ερυθματώδης λύκος ή η ερυθματώδης πέμφιγα.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Κίνδυνος παροδικής ολικής αμνησίας (TGA)

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) μπορεί να είναι επιταχυντικός παράγοντας για παροδική ολική αμνησία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, το άγχος και ο πόνος που σχετίζονται με την PDT μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης παροδικής αμνησίας. Εάν παρατηρηθεί αμνησία, η PDT πρέπει να διακοπεί αμέσως (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Χρήση ανοσοκατασταλτικών

Καθώς η φλεγμονώδης αντίδραση είναι σημαντική για τη δράση της PDT, οι δοκιμές που διερεύνησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Ameluz απέκλεισαν ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτική αγωγή. Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση του Ameluz σε ασθενείς που παίρνουν ανοσοκατασταλτικά. Συνεπώς, η χρήση ανοσοκατασταλτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ameluz δεν συνιστάται.

#### Το Ameluz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βλάβες που αιμορραγούν

Οποιαδήποτε αιμορραγία πρέπει να διακόπτεται πριν την εφαρμογή της γέλης. Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση του Ameluz σε ασθενείς με κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές πήξης του αίματος. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για να αποφευχθεί η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας των βλαβών σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κίνδυνος ερεθισμού των βλεννογόνων και των ματιών

Το Ameluz μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των βλεννογόνων ή των ματιών. Το έκδοχο βενζοϊκό νάτριο ενδέχεται να προκαλέσει ήπιο ερεθισμό στο δέρμα, στα μάτια και στους βλεννογόνους υμένες. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για να αποφευχθεί η εφαρμογή του Ameluz μέσα στα μάτια ή στους βλεννογόνους. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, η περιοχή πρέπει να ξεπλένεται με νερό.

Το Ameluz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιοχές του δέρματος που πάσχουν από άλλες παθήσεις ή όπου υπάρχουν τατουάζ.

Η επιτυχία και η αξιολόγηση της θεραπείας ενδέχεται να είναι ατελής εάν η προς θεραπεία επιφάνεια πάσχει από δερματικές νόσους (π.χ. φλεγμονή του δέρματος, τοπική φλεγμονή, ψωρίαση, έκζεμα, και κακοήγης καρκίνος του δέρματος εκτός αυτών που αναφέρονται στις ενδείξεις), όπως επίσης και στα σημεία όπου υπάρχουν τατουάζ. Δεν υπάρχει εμπειρία για τις προαναφερόμενες περιπτώσεις.

Η εντατική προετοιμασία των βλαβών ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο άλγος

Ορισμένα πρωτόκολλα εντατικής προετοιμασίας των βλαβών (π.χ. χημική απολέπιση ακολουθούμενη από επεμβατικό λείζερ) ενδέχεται να αυξήσουν τη συχνότητα και την ένταση του αισθήματος άλγους κατά τη διάρκεια της PDT. Αυτό παρατηρήθηκε στο πεδίο εφαρμογής της PDT με τεχνητό φως ημέρας, αλλά θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για την PDT με ερυθρό φως και την PDT με φυσικό φως ημέρας.

Το Ameluz αυξάνει παροδικά τη φωτοτοξικότητα

Πριν από τη θεραπεία πρέπει να διακόπτεται οποιαδήποτε θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία. Ως γενική προφύλαξη, η έκθεση στον ήλιο των σημείων βλάβης που υποβάλλονται σε θεραπεία και της γύρω περιοχής πρέπει να αποφεύγεται για περίπου 48 ώρες μετά από τη θεραπεία. Η συντρέχουσα χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστό δυνητικό κίνδυνο φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας, όπως το λειχηνόχορτο (υπερικόν το διάτρητον) (St John's wort), η γκριζεοφουλβίνη, τα θειαζιδικά διουρητικά, οι σουλφονουλίδες, οι φαινοθειαζίνες, οι σουλφοναμίδες, οι κινολόνες και οι τετρακυκλίνες ενδέχεται να ενισχύουν τη φωτοτοξική αντίδραση στη φωτοδυναμική θεραπεία.

Κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης

Το Ameluz περιέχει φωσφατιδυλοχολίνη από σόγια και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στο φιστίκι ή στη σόγια (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Ameluz δεν αυξάνει σημαντικά τα φυσικά επίπεδα του 5-αμινολεβουλινικού οξέος ή της πρωτοπορφυρίνης IX στο πλάσμα μετά από τοπική εφαρμογή (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του 5-αμινολεβουλινικού οξέος στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Ameluz κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το 5-αμινολεβουλινικό οξύ/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για 12 ώρες μετά τη θεραπεία με Ameluz.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του 5-αμινολεβουλινικού οξέος στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Ameluz δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στις κλινικές δοκιμές του Ameluz, οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής παρατηρήθηκαν στα περισσότερα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ακτινική κεράτωση και για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο επειδή η θεραπευτική αρχή της φωτοδυναμικής θεραπείας βασίζεται στις φωτοτοξικές επιδράσεις της πρωτοπορφυρίνης IX η οποία συντίθεται από τη δραστική ουσία 5-αμινολεβουλινικό οξύ.

Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα είναι ερεθισμός, ερύθημα, άλγος και οίδημα στο σημείο εφαρμογής. Η ένταση των εν λόγω συμπτωμάτων εξαρτάται από τον τύπο της ακτινοβολήσης που χρησιμοποιείται για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Οι αυξημένες επιδράσεις σχετίζονται με το υψηλότερο ποσοστό θεραπείας που επιτυγχάνεται με τους λαμπτήρες στενού φάσματος ερυθρού φωτός (βλ. παράγραφο 5.1). Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. άλγος, επέβαλαν την προσωρινή ή οριστική διακοπή της ακτινοβολήσης.

Η μελέτη του Ameluz με χρήση φυσικού ή τεχνητού φωτός ημέρας κατέδειξε παρόμοιους τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, η ένταση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως του πόνου, ήταν χαμηλότερη όταν το Ameluz χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με PDT με φως ημέρας.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης ή αμέσως μετά από αυτήν. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια ή μέτρια σε ένταση (αξιολόγηση του ερευνητή σε 4-βάθμια κλίμακα) και, στις περισσότερες περιπτώσεις, διαρκούν για 1 έως 4 ημέρες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να επιμείνουν για 1 έως 2 εβδομάδες ή και περισσότερο.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε 624 άτομα που εκτέθηκαν σε φωτοδυναμική θεραπεία με Ameluz στις βασικές κλινικές δοκιμές αναφέρεται ακολούθως. Όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μη σοβαρές. Ο πίνακας επιπλέον περιλαμβάνει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Περίληψη των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με φωτοδυναμική θεραπεία με 5-αμινολεβουλινικό οξύ

| Κατηγορία οργάνου συστήματος                                     | Συχνότητα   | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                       | Όχι συχνές  | Στο σημείο εφαρμογής: Φλύκταινες                                                                                                             |
|                                                                  |             | Όχι στο σημείο εφαρμογής: Φλυκταινώδες εξάνθημα                                                                                              |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                           | Όχι συχνές  | Νευρική                                                                                                                                      |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | Συχνές      | Κεφαλαλγία                                                                                                                                   |
|                                                                  | Όχι συχνές  | Παροδική ολική αμνησία (συμπεριλ. σύγχυσης και αποπροσανατολισμού)*, Δυσαισθησία                                                             |
| Διαταραχές του οφθαλμού                                          | Όχι συχνές  | Οίδημα βλεφάρου, θολή όραση, διαταραχή της όρασης                                                                                            |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | Όχι συχνές  | Έξαψη                                                                                                                                        |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Όχι συχνές  | Φυσαλίδες, ξηροδερμία, πετέχεια, αίσθημα τραβήγματος στο δέρμα                                                                               |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές  | Οσφυαλγία                                                                                                                                    |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | Πολύ συχνές | Στο σημείο εφαρμογής: Ερύθημα, πόνος (συμπεριλ. καυστικού πόνου), ερεθισμός, κνησμός, οίδημα, εφελκίδες, αποφολίδωση, σκλήρυνση, παραισθησία |

|                                                              |            |                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Συχνές     | Στο σημείο εφαρμογής: Φυσαλίδες, εκκρίσεις, διάβρωση, αντίδραση, δυσφορία, υπεραλγησία, αιμορραγία, αίσθηση θερμότητας                                                                               |
|                                                              | Όχι συχνές | Στο σημείο εφαρμογής: Αποχρωματισμός, έλκη, οίδημα, φλεγμονή, έκζεμα μολυσμένο, υπερευαισθησία* <sup>1</sup><br>Όχι στο σημείο εφαρμογής: Ρίγη, αίσθηση θερμού, πυρεξία, άλγος, κόπωση, έλκη, οίδημα |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Όχι συχνές | Έκκριση από τραύμα                                                                                                                                                                                   |

\* Δεδομένα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

<sup>1</sup> Αυτή η αντίδραση εμφανίζεται επίσης πριν την ακτινοβολήση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Στο πλαίσιο της τοπικής χορήγησης η υπερδοσολογία είναι απίθανη και δεν έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Εάν το Ameluz καταποθεί τυχαία, η συστηματική τοξικότητα είναι απίθανη. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται προστασία από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία για 48 ώρες και παρατήρηση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλαστικοί παράγοντες, ευαισθητοποιητές για χρήση στη φωτοδυναμική θεραπεία/ακτινοθεραπεία, κωδικός ATC: L01XD04

#### Μηχανισμός δράσης

Μετά από τοπική εφαρμογή του 5-αμινολεβουλινικού οξέος (ALA), η ουσία μεταβολίζεται σε πρωτοπορφυρίνη IX (PrIX), μια φωτοδραστική ουσία που συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά στις υπό θεραπεία βλάβες. Η PrIX ενεργοποιείται μέσω της ακτινοβολήσης φωτός κατάλληλου μήκους κύματος και ενέργειας. Παρουσία οξυγόνου, σχηματίζονται δραστικές μορφές οξυγόνου, γεγονός που προκαλεί βλάβη στα συστατικά των κυττάρων και, κατ'επέκταση, καταστροφή των κυττάρων-στόχων.

Όταν το Ameluz χρησιμοποιείται με το πρωτόκολλο PDT με ερυθρό φως, η PrIX συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά στα κύτταρα-στόχους κατά τη διάρκεια της επώασης με επίδεσμο ελαφριάς επίδεσης. Η επακόλουθη ακτινοβολήση ενεργοποιεί τις συσσωρευμένες πορφυρίνες και, κατά συνέπεια, οδηγεί σε φωτοτοξικότητα για τα εκτεθειμένα στο φως κύτταρα-στόχους.

Όταν το Ameluz χρησιμοποιείται με πρωτόκολλα PDT με φυσικό ή τεχνητό φως ημέρας, η PrIX παράγεται συνεχώς και ενεργοποιείται μέσα στα κύτταρα-στόχους κατά τη διάρκεια της έκθεσης στο φως, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μια σταθερή μικροφωτοτοξική επίδραση. Δεν είναι απαραίτητος αδιαπέραστος επίδεσμος, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί προαιρετικά κατά τη διάρκεια της επώασης για PDT με τεχνητό φως ημέρας.

Η PDT με συσκευές τεχνητού φωτός ημέρας έδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα με την PDT με φυσικό φως ημέρας. Οι συσκευές PDT με τεχνητό φως ημέρας ενδέχεται να ποικίλλουν όσον αφορά συγκεκριμένο φάσμα φωτός, την ένταση ακτινοβολίας και τον χρόνο ακτινοβολήσης. Η ανάλυση



υποδειγματικών συσκευών τεχνητού φωτός ημέρας (δηλ. MultiLite®, Medisun® PDT 9000 και indoorLux®) έδειξε επαρκή ενεργοποίηση της PpIX από όλες τις συσκευές που δοκιμάστηκαν.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (AK) και της καρκινογένεσης πεδίου:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ameluz για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (AK) αξιολογήθηκαν σε 746 ασθενείς που μετείχαν στις κλινικές δοκιμές. Στην κλινική φάση III, ένα σύνολο 486 ασθενών έλαβαν θεραπεία με Ameluz. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 4 ήπιες έως μέτριες βλάβες ακτινικής κεράτωσης. Η προετοιμασία του σημείου εφαρμογής και η διάρκεια της επώασης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.2. Εάν 12 εβδομάδες μετά την αρχική θεραπεία δεν παρατηρηθεί πλήρης θεραπεία, οι βλάβες ή τα πεδία με καρκινογένεση υποβάλλονται σε θεραπεία για δεύτερη φορά ακολουθώντας το ίδιο θεραπευτικό σχήμα.

#### A) Φωτοδυναμική θεραπεία με ερυθρό φως για AK του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής

Στη μελέτη ALA-AK-CT002, μια τυχαιοποιημένη, τυφλή για τους παρατηρητές κλινική δοκιμή με 571 ασθενείς με AK και διάρκεια παρακολούθησης 6 και 12 μηνών, η φωτοδυναμική θεραπεία με Ameluz συγκρίθηκε για την κατάδειξη της μη κατωτερότητας με μια εμπορικά εγκεκριμένη κρέμα που περιέχει 16% αμινολεβουλινικό μεθύλιο (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoate]) και την κατάδειξη της ανωτερότητας έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η πηγή ερυθρού φωτός ήταν είτε ένας λαμπτήρας με στενό φάσμα (Aktilite CL 128 ή Omnilux PDT) ή λαμπτήρας με ευρύτερο και συνεχές φάσμα φωτός (Waldmann PDT 1200 L, ή Hydrosun Photodyn 505 ή 750). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η πλήρης θεραπεία του ασθενή από τις βλάβες εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Το Ameluz (78,2%) ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το MAL (64,2%, [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 5,9; ∞]) και από το εικονικό φάρμακο (17,1%, [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 51,2; 71,0]). Το συνολικό ποσοστό θεραπείας των βλαβών με το Ameluz ήταν υψηλότερο (90,4%) σε σύγκριση με το MAL (83,2%) και το εικονικό φάρμακο (37,1%). Τα ποσοστά θεραπείας και ανεκτικότητας εξαρτώνται από την πηγή ακτινοβολίας. Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες παροδικού άλγους και ερυθρήματος που παρατηρούνται στο σημείο εφαρμογής κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας με διάφορες πηγές φωτός:

Πίνακας 2α: Αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες (παροδικό άλγος και ερυθρήμα) που παρατηρούνται στο σημείο εφαρμογής κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας με διάφορες πηγές φωτός για τη θεραπεία της AK στην κλινική δοκιμή ALA-AK-CT002

| Πηγή φωτός  | Φαρμακευτικό προϊόν | Συνολική θεραπεία ασθενών (%) | Ερυθρήμα στο σημείο εφαρμογής (%) |        |        | Άλγος στο σημείο εφαρμογής (%) |        |        |
|-------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------|
|             |                     |                               | ήπιο                              | μέτριο | σοβαρό | ήπιο                           | μέτριο | σοβαρό |
| Στενό φάσμα | Ameluz              | 85                            | 13                                | 43     | 35     | 12                             | 33     | 46     |
|             | MAL                 | 68                            | 18                                | 43     | 29     | 12                             | 33     | 48     |
| Ευρύ φάσμα  | Ameluz              | 72                            | 32                                | 29     | 6      | 17                             | 25     | 5      |
|             | MAL                 | 61                            | 31                                | 33     | 3      | 20                             | 23     | 8      |

Η κλινική αποτελεσματικότητα επαναξιολογήθηκε σε επισκέψεις παρακολούθησης 6 και 12 μήνες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Τα ποσοστά υποτροπής μετά από 12 μήνες ήταν ελαφρώς καλύτερα για το Ameluz (41,6%, [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 34,4; 49,1]) σε σύγκριση με το MAL (44,8%, [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 36,8; 53,0]) και εξαρτώνται από το φάσμα φωτός που χρησιμοποιείται για την ακτινοβολία, με τους λαμπτήρες στενού φάσματος να εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα. Προτού αποφασιστεί η έναρξη φωτοδυναμικής θεραπείας, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει πλήρη θεραπεία των βλαβών 12 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία ήταν 53,1% ή 47,2% για τη θεραπεία με Ameluz και 40,8% ή 36,3% για τη θεραπεία με MAL με λαμπτήρες στενού φάσματος ή οποιοδήποτε είδος λαμπτήρα, αντίστοιχα. Η πιθανότητα των ασθενών στην ομάδα του Ameluz να χρειαστούν 1 μόνο θεραπεία και να μην εμφανίσουν καμία βλάβη (πλήρης θεραπεία) 12 μήνες μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία ήταν 32,3%, σε σύγκριση με 22,4% των ασθενών στην ομάδα MAL κατά μέσο όρο με κάθε είδους λαμπτήρα.

Το αισθητικό αποτέλεσμα το οποίο αξιολογήθηκε 12 εβδομάδες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία (με εξαίρεση τα αποτελέσματα που ήταν ίδια με τη μηδενική αρχική συνολική βαθμολογία) κρίθηκε ως: πολύ καλό ή καλό σε 43,1% των ατόμων στην ομάδα Ameluz, 45,2% στην ομάδα MAL και 36,4% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, και μη ικανοποιητικό ή ανεπαρκές σε ποσοστό 7,9%, 8,1% και 18,2% των ατόμων, αντίστοιχα.

Στη μελέτη ALA-AK-CT003, το Ameluz συγκρίθηκε επίσης με θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία μετείχαν 122 ασθενείς με ΑΚ. Η πηγή ερυθρού φωτός παρείχε είτε στενό φάσμα γύρω στα 630 nm με δόση φωτός 37 J/cm<sup>2</sup> (Aktilite CL 128) είτε ευρύτερο και συνεχές φάσμα σε εύρος μήκους κύματος μεταξύ 570 και 670 nm με δόση φωτός 170 J/cm<sup>2</sup> (Photodyn 750). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η πλήρης θεραπεία των βλαβών του ασθενή 12 εβδομάδες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Η φωτοδυναμική θεραπεία με Ameluz (66,3%) ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (12,5%,  $p < 0,0001$ ). Η συνολική θεραπεία των βλαβών με το Ameluz ήταν υψηλότερη (81,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (20,9%). Τα ποσοστά θεραπείας και η ανεκτικότητα εξαρτώνται από την πηγή ακτινοβολίας, με τις πηγές φωτός στενού φάσματος να εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα. Η κλινική αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των περιόδων παρακολούθησης των 6 και 12 μηνών μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Προτού αποφασιστεί η έναρξη φωτοδυναμικής θεραπείας, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει πλήρη θεραπεία των βλαβών 12 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία ήταν 67,5% ή 46,8% για τη θεραπεία με Ameluz με λαμπτήρες στενού φάσματος ή με οποιοδήποτε είδος λαμπτήρα, αντίστοιχα. Με τη χρήση οποιουδήποτε είδους λαμπτήρα, η πιθανότητα των ασθενών να χρειαστούν μία μόνο θεραπεία με Ameluz και να μην εμφανίσουν καμία βλάβη (πλήρης θεραπεία) 12 μήνες μετά ήταν κατά μέσο όρο 34,5%.

Πίνακας 2β: Αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες (παροδικό άλγος και ερύθημα) που παρατηρούνται στο σημείο εφαρμογής κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας με διάφορες πηγές φωτός για τη θεραπεία της ΑΚ στην κλινική δοκιμή ALA-AK-CT003

| Πηγή φωτός  | Φαρμακευτικό προϊόν | Συνολική θεραπεία ασθενών (%) | Ερύθημα στο σημείο εφαρμογής (%) |        |        | Άλγος στο σημείο εφαρμογής (%) |        |        |
|-------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------|
|             |                     |                               | ήπιο                             | μέτριο | σοβαρό | ήπιο                           | μέτριο | σοβαρό |
| Στενό φάσμα | Ameluz              | 87                            | 26                               | 67     | 7      | 30                             | 35     | 16     |
| Ευρύ φάσμα  | Ameluz              | 53                            | 47                               | 19     | 0      | 35                             | 14     | 0      |

Σε αμφότερες τις μελέτες της ΑΚ, ALA-AK-CT002 και -CT003, τα ποσοστά θεραπείας ήταν υψηλότερα μετά την ακτινοβολία με συσκευές φωτός στενού φάσματος, αλλά η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των διαταραχών στο σημείο εφαρμογής (π.χ. παροδικό άλγος, ερύθημα) ήταν αυξημένες σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με τις εν λόγω συσκευές (βλ. πίνακες ανωτέρω και παράγραφο 4.8).

Το αισθητικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε ως πολύ καλό ή καλό στο 47,6% των ατόμων στην ομάδα του Ameluz σε σύγκριση με το 25,0% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το αισθητικό αποτέλεσμα κρίθηκε μη ικανοποιητικό ή ανεπαρκές για το 3,8% των ατόμων στην ομάδα του Ameluz και για το 22,5% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η καρκινογένεση πεδίου χαρακτηρίζεται από μια περιοχή του δέρματος όπου είναι παρούσες πολλαπλές βλάβες ΑΚ και είναι πιθανό να υπάρχει μια υποκείμενη και περιβάλλουσα περιοχή ακτινικής βλάβης (μια έννοια γνωστή ως καρκινογένεση πεδίου ή αλλοίωση πεδίου): η έκταση αυτής της περιοχής ενδέχεται να μην είναι εμφανής οπτικά ή μέσω κλινικής εξέτασης. Σε μια τρίτη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, ALA-AK-CT007, στην οποία μετείχαν 87 ασθενείς, το Ameluz και το εικονικό φάρμακο συγκρίθηκαν σε ολόκληρα πεδία θεραπείας (καρκινογένεση πεδίου) που περιείχαν 4 έως 8 βλάβες ΑΚ (ακτινικής κεράτωσης) σε ένα πεδίο με μέγιστο εμβαδόν 20 cm<sup>2</sup>. Η πηγή ερυθρού φωτός παρείχε ένα στενό φάσμα γύρω στα 635 nm με δόση φωτός 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Το Ameluz ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους

θεραπείας των ασθενών (90,9% έναντι 21,9% για το Ameluz και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα:  $p < 0,0001$ ) και τα ποσοστά πλήρους θεραπείας των βλαβών (94,3% έναντι 32,9%, αντίστοιχα:  $p < 0,0001$ ), όπως ελέγχονταν 12 εβδομάδες μετά την τελευταία PDT (φωτοδυναμική θεραπεία). Το 96,9% των ασθενών με ΑΚ στο πρόσωπο ή στο μέτωπο θεραπεύθηκαν από όλες τις βλάβες, ενώ το 81,8% των ασθενών με ΑΚ στο τριχωτό της κεφαλής θεραπεύθηκαν πλήρως. Οι βλάβες ήπιας σοβαρότητας θεραπεύθηκαν κατά 99,1% έναντι 49,2%, ενώ οι βλάβες μέτριας σοβαρότητας κατά 91,7% έναντι 24,1% για τη θεραπεία με το Ameluz και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Μετά από μόνο 1 PDT, η πλήρης θεραπεία των ασθενών εμφάνισε αποτέλεσμα 61,8% έναντι 9,4%, ενώ η πλήρης θεραπεία των βλαβών 84,2% έναντι 22,0% για τη θεραπεία με το Ameluz και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η κλινική αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των περιόδων παρακολούθησης 6 και 12 μηνών μετά την τελευταία PDT. Μετά τη θεραπεία με το Ameluz, 6,2% των βλαβών υποτροπιάσαν μετά από 6, και επιπροσθέτως 2,9% μετά από 12 μήνες, αντίστοιχα (εικονικό φάρμακο: 1,9% μετά από 6, και επιπροσθέτως 0% μετά από 12 μήνες, αντίστοιχα). Τα ποσοστά υποτροπής των ασθενών ήταν 24,5% και 14,3% μετά από 6 μήνες, και επιπροσθέτως 12,2% και 0% μετά από 12 μήνες για το Ameluz και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η θεραπεία πεδίου που εφαρμόστηκε σε αυτήν τη μελέτη επέτρεψε την αξιολόγηση των ποιοτικών μεταβολών του δέρματος κατά την έναρξη και στους 6 και 12 μήνες μετά την τελευταία PDT κατά σοβαρότητα. Το ποσοστό των ασθενών με δερματική βλάβη πριν την PDT και 12 μήνες μετά την PDT παρατίθεται στον πίνακα παρακάτω. Όλες οι ποιοτικές παράμετροι του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή βελτιώνονταν συνεχώς έως και το χρονικό σημείο παρακολούθησης 12 μηνών.

Πίνακας 3α: ποιοτικές παράμετροι του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 12 μηνών (ALA-AK-CT007)

| Τύπος δερματικής βλάβης          | Σοβαρότητα     | AMELUZ           |                           | Εικονικό φάρμακο |                           |
|----------------------------------|----------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
|                                  |                | Πριν την PDT (%) | 12 μήνες μετά την PDT (%) | Πριν την PDT (%) | 12 μήνες μετά την PDT (%) |
| Τραχύτητα/ξηρότητα/φολίδωση      | Καμία          | 15               | 72                        | 11               | 58                        |
|                                  | Ηπια           | 50               | 26                        | 56               | 35                        |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 35               | 2                         | 33               | 8                         |
| Υπερ-μελάγχρωση                  | Καμία          | 41               | 76                        | 30               | 62                        |
|                                  | Ηπια           | 52               | 24                        | 59               | 35                        |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 7                | 0                         | 11               | 4                         |
| Υπο-μελάγχρωση                   | Καμία          | 54               | 89                        | 52               | 69                        |
|                                  | Ηπια           | 43               | 11                        | 44               | 27                        |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 4                | 0                         | 4                | 4                         |
| Στίγματα ή ακανόνιστη μελάγχρωση | Καμία          | 52               | 82                        | 48               | 73                        |
|                                  | Ηπια           | 44               | 17                        | 41               | 15                        |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 4                | 2                         | 11               | 12                        |
| Ουλοποίηση                       | Καμία          | 74               | 93                        | 74               | 89                        |
|                                  | Ηπια           | 22               | 7                         | 22               | 12                        |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 4                | 0                         | 4                | 0                         |
| Ατροφία                          | Καμία          | 69               | 96                        | 70               | 92                        |
|                                  | Ηπια           | 30               | 4                         | 30               | 8                         |
|                                  | Μέτρια/ σοβαρή | 2                | 0                         | 0                | 0                         |

#### Β) Φωτοδυναμική θεραπεία με ερυθρό φως για ΑΚ στην περιοχή του κορμού, του λαιμού και των άκρων

Στην κλινική δοκιμή ALA-AK-CT010, η αποτελεσματικότητα του Ameluz στη θεραπεία της ΑΚ σε άλλες σωματικές περιοχές (άκρα, κορμός και λαιμός) συγκρίθηκε με θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ενδοατομική κλινική δοκιμή Φάσης III η οποία σύγκρινε 50 ασθενείς με 4-10 ΑΚ σε αντίθετες περιοχές των άκρων ή/και του κορμού/λαιμού. Η πηγή ερυθρού

φωτός παρείχε στενό φάσμα περίπου 635 nm σε δόση φωτός 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η πλήρης θεραπεία των βλαβών 12 εβδομάδες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Το Ameluz ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα μέσα ποσοστά πλήρους θεραπείας των βλαβών (86,0% έναντι 32,9%, αντίστοιχα) και τα ποσοστά πλήρους θεραπείας των ασθενών (67,3% έναντι 12,2% για το Ameluz και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα), όπως ελέγχονταν 12 εβδομάδες μετά την τελευταία PDT, ενώ το ποσοστό των βλαβών που αξιολογήθηκαν ως πλήρως θεραπευμένες από τον ερευνητή και ταυτόχρονα θεραπευμένες σύμφωνα με την ιστοπαθολογία μιας βιοψίας ήταν χαμηλότερο και στις δύο ομάδες: 70,2% στην ομάδα του Ameluz και 19,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Γ) Φωτοδυναμική θεραπεία με φυσικό φως ημέρας για ΑΚ του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής

Η αποτελεσματικότητα του Ameluz σε συνδυασμό με PDT με φυσικό φως ημέρας εξετάστηκε σε μια τυχαιοποιημένη, τυφλοποιημένη ως προς τον παρατηρητή, ενδοατομική κλινική μελέτη φάσης III (ALA-AK-CT009) στην οποία εντάχθηκαν 52 ασθενείς με 3-9 ΑΚ σε κάθε πλευρά του προσώπου ή/και του τριχωτού της κεφαλής. Το Ameluz εξετάστηκε για μη κατωτερότητα ως προς μια κρέμα που περιέχει 16% αμινολεβουλινικό μεθύλιο (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoate]) εμπορικά εγκεκριμένη για PDT με φυσικό φως ημέρας. Κάθε πλευρά του προσώπου/τριχωτού της κεφαλής υποβλήθηκε σε θεραπεία με ένα από τα δύο προϊόντα. PDT με φυσικό φως ημέρας πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικό χώρο για 2 συνεχείς ώρες σε πλήρες φως ημέρας. Τις ηλιόλουστες ημέρες, ο ασθενής μπορούσε να καταφύγει στη σκιά εάν αισθανόταν δυσφορία στο άμεσο ηλιακό φως. Βροχερές περιόδους ή χρονικά διαστήματα που απαιτήθηκαν σε εσωτερικό χώρο παρέτειναν την έκθεση σε εξωτερικό χώρο ανάλογα. Το φυσικό φως ημέρας ενδέχεται να μην είναι αρκετό για θεραπεία με το Ameluz με φως ημέρας κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών σε ορισμένα μέρη της Ευρώπης. Η φωτοδυναμική θεραπεία με το Ameluz με φυσικό φως ημέρας είναι εφικτή καθ' όλο το έτος στη νότια Ευρώπη, από τον Φεβρουάριο έως τον Οκτώβριο στη μέση της Ευρώπης και από τον Μάρτιο έως τον Οκτώβριο στη βόρεια Ευρώπη.

Το συνολικό ποσοστό θεραπείας των βλαβών για το Ameluz σε συνδυασμό με μια εφάπαξ PDT με φυσικό φως ημέρας ήταν 79,8%, σε σύγκριση με 76,5% για τον παράγοντα σύγκρισης MAL. Η μελέτη κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του Ameluz σε σύγκριση με την κρέμα MAL [κατώτερο όριο εμπιστοσύνης 97,5% 0,0]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ανεκτικότητα ήταν συγκρίσιμα για τις δύο θεραπείες. Η κλινική αποτελεσματικότητα επαναξιολογήθηκε στις επισκέψεις παρακολούθησης 6 και 12 μήνες μετά την τελευταία PDT με φυσικό φως ημέρας. Τα μέσα ποσοστά υποτροπής των βλαβών μετά από 12 μήνες ήταν αριθμητικά χαμηλότερα για το Ameluz (19,5%) σε σύγκριση με το MAL (31,2%).

Πίνακας 3β: Συνολική θεραπεία των βλαβών (ποσοστό πλήρως θεραπευμένων μεμονωμένων βλαβών) στην κλινική δοκιμή ALA-AK-CT009

|                          | N  | BF-200 ALA<br>Μέση τιμή ± SD<br>(%) | N  | MAL<br>Μέση τιμή ± SD<br>(%) | Κατώτερο όριο<br>εμπιστοσύνης<br>97,5% | Τιμή P  |
|--------------------------|----|-------------------------------------|----|------------------------------|----------------------------------------|---------|
| PPS – μη<br>κατωτερότητα | 49 | 79,8 +/- 23,6                       | 49 | 76,5 +/- 26,5                | 0,0                                    | <0,0001 |
| FAS – ανωτερότητα        | 51 | 78,7 +/- 25,8                       | 51 | 75,0 +/- 28,1                | 0,0                                    | 0,1643  |

#### Θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC):

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ameluz για τη θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC) με πάχος <2 mm αξιολογήθηκαν σε 281 ασθενείς που συμμετείχαν σε μια κλινική δοκιμή φάσης III (ALA-BCC-CT008). Σε αυτήν τη μελέτη, ένα σύνολο 138 ασθενών έλαβαν θεραπεία με Ameluz. Όλοι οι ασθενείς είχαν 1 έως 3 βλάβες BCC στο πρόσωπο/μέτωπο, στο φαλακρό τριχωτό της κεφαλής, στα άκρα ή/και στον λαιμό/κορμό. Σε αυτήν τη μελέτη, η φωτοδυναμική θεραπεία με Ameluz συγκρίθηκε για την κατάδειξη της μη κατωτερότητας με μια κρέμα που περιέχει 16% αμινολεβουλινικό μεθύλιο (MAL, methyl-[5-amino-4-oxopentanoate]). Η πηγή ερυθρού φωτός παρείχε στενό φάσμα περίπου 635 nm σε δόση φωτός 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Το πρωτεύον τελικό

σημείο ήταν η πλήρης θεραπεία του ασθενή από τις βλάβες 12 εβδομάδες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία.

Το συνολικό ποσοστό θεραπείας των ασθενών για το Ameluz ήταν 93,4% σε σύγκριση με 91,8% για τον παράγοντα σύγκρισης MAL. Η μελέτη κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του Ameluz σε σύγκριση με την κρέμα MAL [διάστημα εμπιστοσύνης 97,5% -6,5]. Από τις βλάβες BCC, 94,6% θεραπεύθηκαν με το Ameluz, 92,9% με το MAL. Για το οζώδες BCC, 89,3% των βλαβών θεραπεύθηκαν με το Ameluz, 78,6% με το MAL. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ανεκτικότητα ήταν συγκρίσιμα για τις δύο θεραπείες.

Η κλινική αποτελεσματικότητα επαναξιολογήθηκε στις επισκέψεις παρακολούθησης 6 και 12 μήνες μετά την τελευταία φωτοδυναμική θεραπεία. Τα ποσοστά θεραπείας των βλαβών μετά από 6 και 12 μήνες ήταν 2,9% και 6,7%, αντίστοιχα, για το Ameluz, και 4,3% και 8,2% για το MAL.

Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα της PDT για τη θεραπεία του BCC για όλους τους ασθενείς και επιλεγμένες υποομάδες στην κλινική δοκιμή ALA-BCC-CT008

|                                               | Ameluz<br>Αριθμός<br>ασθενών<br>n (%) | Ameluz<br>Πλήρης<br>θεραπεία<br>των<br>ασθενών<br>n (%) | Ameluz<br>Πλήρης<br>θεραπεία<br>των<br>βλαβών<br>n (%) | MAL<br>Αριθμός<br>ασθενών<br>n (%) | MAL<br>Πλήρης<br>θεραπεία<br>των<br>ασθενών<br>n (%) | MAL<br>Πλήρης<br>θεραπεία<br>των<br>βλαβών<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Σύνολο                                        | 121                                   | 113<br>(93,4)                                           | 140<br>(94,6)                                          | 110                                | 101<br>(91,8)                                        | 118<br>(92,9)                                       |
| Υποομάδες:                                    |                                       |                                                         |                                                        |                                    |                                                      |                                                     |
| Ασθενείς με<br>περισσότερα από<br>1 BCC       | 23<br>(19,0)                          | 23/23<br>(100,0)                                        | δ.εφαρμ.                                               | 16<br>(14,5)                       | 14/16<br>(87,5)                                      | δ.εφαρμ.                                            |
| Επιφανειακό (μόνο)                            | 95<br>(78,5)                          | 90/95<br>(94,7)                                         | 114/119<br>(95,8)                                      | 83<br>(75,5)                       | 80/83<br>(96,4)                                      | 95/98<br>(96,9)                                     |
| Οζώδες (μόνο)                                 | 21<br>(17,4)                          | 18/21<br>(85,7)                                         | 25/28<br>(89,3)                                        | 21<br>(19,1)                       | 16/21<br>(76,2)                                      | 22/28<br>(78,6)                                     |
| Άλλα (συμπεριλ.<br>μεικτών<br>επιφ./οζώδ.BCC) | 5<br>(4,1)                            | 5/5<br>(100,0)                                          | 1/1<br>(100,0)                                         | 6<br>(5,5)                         | 5/6<br>(83,3)                                        | 1/1<br>(100,0)                                      |
| Πάχος >1 mm                                   | δ.εφαρμ.                              | δ.εφαρμ.                                                | 8/11<br>(72,7)                                         | δ.εφαρμ.                           | δ.εφαρμ.                                             | 8/12<br>(66,7)                                      |
| BCC στο κεφάλι<br>(μόνο)                      | 13<br>(10,7)                          | 10/13<br>(76,9)                                         | 14/17<br>(82,4)                                        | 14<br>(12,7)                       | 10/14<br>(71,4)                                      | 12/17<br>(70,6)                                     |
| BCC στον κορμό<br>(μόνο)                      | 77<br>(63,6)                          | 75/77<br>(97,4)                                         | 95/97<br>(97,9)                                        | 73<br>(66,4)                       | 70/73<br>(95,9)                                      | 84/87<br>(96,6)                                     |

Η κατανομή των ασθενών στις υποομάδες ήταν παρόμοια και για τα δύο προϊόντα και αντιπροσωπεύει την κατανομή στον γενικό πληθυσμό, όπου περισσότερα από 70% των BCC εντοπίζονται στην περιοχή του κεφαλιού/κορμού. Τα BCC που εντοπίζονται σε αυτήν την περιοχή ανήκουν κυρίως στον επιφανειακό υπότυπο. Συμπερασματικά, παρ' ότι τα μεγέθη των υποομάδων είναι πολύ μικρά για να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τις επιμέρους ομάδες, η κατανομή των δύο προϊόντων στις αντίστοιχες υποομάδες είναι παρόμοια σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, δεν φαίνεται εύλογο ότι αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την αξίωση μη κατωτερότητας του πρωτεύοντος τελικού σημείου της μελέτης ή τις γενικές τάσεις που παρατηρούνται σε όλες τις υποομάδες.

Σε μια κλινική δοκιμή σχεδιασμένη για τη διερεύνηση του δυναμικού ευαισθητοποίησης του ALA (αμινολεβουλικού οξέος) με 216 υγιή άτομα, 13 άτομα (6%) ανέπτυξαν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής μετά από συνεχή έκθεση για 21 ημέρες με δόσεις ALA οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις δόσεις που χρησιμοποιούνται κανονικά στη θεραπεία της ΑΚ. Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής δεν έχει παρατηρηθεί υπό κανονικές συνθήκες θεραπείας.

Η σοβαρότητα των βλαβών ακτινικής κεράτωσης ταξινομήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα που περιγράφηκε από τον Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991, 24: 738-743):

| <b>Βαθμός</b> |        | <b>Κλινική περιγραφή της σοβαρότητας της βλάβης</b>                                                                                                                     |
|---------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0             | καμία  | Δεν υπάρχουν βλάβες ακτινικής κεράτωσης, ορατές ή ψηλαφητές                                                                                                             |
| 1             | ήπια   | Επίπεδες, ροζ κηλίδες χωρίς ενδείξεις υπερκεράτωσης και ερυθήματος, ελαφρώς ψηλαφητές, με ακτινική κεράτωση που γίνεται καλύτερα αντιληπτή με την αφή παρά με την όραση |
| 2             | μέτρια | Ροζ έως κοκκινωπές βλατίδες και ερυθματώδεις πλάκες με υπερκερατωσική επιφάνεια, μετρίου πάχους ακτινική κεράτωση που γίνεται εύκολα αντιληπτή με την όραση και την αφή |
| 3             | σοβαρή | Πολύ παχιά ή/και εμφανής ακτινική κεράτωση                                                                                                                              |

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ameluz σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ακτινική κεράτωση. Υπάρχει απαλλαγή κατηγορίας για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η *in vitro* δερματική απορρόφηση σε ανθρώπους μελετήθηκε με τη χρήση Ameluz που περιείχε ραδιοσημασμένο 5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA). Μετά από 24 ώρες, η μέση σωρευτική απορρόφηση (περιλαμβανομένης της συσσώρευσης στο δέρμα) μέσω του ανθρώπινου δέρματος ήταν 0,2% της χορηγούμενης δόσης. Δεν διενεργήθηκαν αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπινο δέρμα με βλάβες ακτινικής κεράτωσης ή/και τραχιά επιφάνεια.

### Κατανομή

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης II, τα επίπεδα του 5-αμινολεβουλινικού οξέος και πρωτοπορφυρίνης IX στον ορό, καθώς και τα επίπεδα του ALA στα ούρα μετρήθηκαν πριν από τη θεραπεία, 3 και 24 ώρες μετά τη χορήγηση Ameluz στο πλαίσιο φωτοδυναμικής θεραπείας. Κανένα από τα επίπεδα μετά τη χορήγηση δόσης δεν αυξήθηκε σε σύγκριση με τα φυσιολογικά παραγόμενα επίπεδα προ της δόσης, γεγονός που καταδεικνύει απουσία σχετικής συστηματικής απορρόφησης μετά από τοπική χορήγηση.

Μια ΦΚ μελέτη μέγιστης χρήσης πραγματοποιήθηκε σε 12 ασθενείς οι οποίοι έφεραν τουλάχιστον 10 ήπιες έως μέτριες ΑΚ στο πρόσωπο ή στο μέτωπο. Εφαρμόστηκε ένα ολόκληρο σωληνάριο εικονικού φαρμάκου και Ameluz συνοδευόμενο από PDT σε σχεδιασμό σταθερής αλληλουχίας με περίοδο έκπλυσης 7 ημερών για την αξιολόγηση των συγκεντρώσεων του ALA και PrIX στο πλάσμα κατά την έναρξη και των εξαρτώμενων από το Ameluz. Στους περισσότερους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια αύξηση έως και 2,5 φορές των βασικών συγκεντρώσεων του ALA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ωρών μετά την εφαρμογή του Ameluz, η οποία εξακολουθεί να βρίσκεται εντός του φυσιολογικού εύρους των συγκεντρώσεων ενδογενούς ALA που έχουν αναφερθεί και δημοσιευθεί προηγουμένως. Οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη PrIX στο πλάσμα ήταν γενικά χαμηλές σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε εμφανής αύξηση των συγκεντρώσεων του PrIX στο πλάσμα μετά την εφαρμογή του Ameluz.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις μελέτες τοξικότητας του δέρματος ή τις μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με αμινολεβουλινικό οξύ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κόμμι ξανθάνης  
Φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας  
Πολυσορβικό 80  
Τριγλυκερίδια, μέσης αλύσου  
Ισοπροπυλική αλκοόλη  
Δισόξινο διϋδρικό φωσφορικό νάτριο  
Δισόξινο διϋδροφωσφορικό νάτριο  
Βενζοϊκό νάτριο (E211)  
Κεκαθαρμένο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Σωληνάριο κλειστό: 24 μήνες  
Μετά το πρώτο άνοιγμα: 4 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).  
Διατηρείτε τον σωληνάριο καλά κλεισμένο μετά το πρώτο άνοιγμα.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ένα εξωτερικό κουτί που περιέχει ένα σωληνάριο αλουμινίου με εσωτερική επίστρωση με βερνίκι εποξυφαινόλης και σφράγισμα από λάτεξ και βιδωτό πώμα από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας. Κάθε σωληνάριο περιέχει 2 g γέλης.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε λαμπτήρας πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με το εγχειρίδιο χρήσης του. Πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά λαμπτήρες που φέρουν τη σήμανση CE, εξοπλισμένοι με τα κατάλληλα φίλτρα ή/και ανακλαστικούς καθρέφτες για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης στη θερμότητα, στο μπλε φως (μόνο για PDT με ερυθρό φως) και στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία. Πριν από τη χρήση συγκεκριμένης πηγής φωτός πρέπει να ελέγχονται οι τεχνικές προδιαγραφές της συσκευής, το δε φάσμα φωτός που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί πρέπει να ικανοποιεί τις απαιτήσεις. Τόσο ο ασθενής όσο και το ιατρικό προσωπικό που διενεργεί τη φωτοδυναμική θεραπεία πρέπει να τηρεί τις παρεχόμενες οδηγίες ασφαλείας για την πηγή φωτός που χρησιμοποιείται. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, ο ασθενής και το ιατρικό προσωπικό πρέπει να φοράνε κατάλληλα προστατευτικά γυαλιά για PDT με ερυθρό φως και όπου συνιστάται για PDT με τεχνητό φως ημέρας. Το υγιές δέρμα το οποίο δεν υποβάλλεται σε θεραπεία γύρω από τις βλάβες δεν χρειάζεται προστασία.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen

Γερμανία  
Τηλέφωνο: +49-214-87632-66  
Fax: +49-214-87632-90  
Email: ameluz@biofrontera.com

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/740/001

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Δεκέμβριος 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Νοεμβρίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****Εξωτερική συσκευασία****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ameluz 78 mg/g γέλη  
5-αμινολεβουλινικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα γραμμάριο περιέχει 78 mg 5-αμινολεβουλινικού οξέος (ως υδροχλωρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κόμμι ξανθάνης, φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, πολυσορβικό 80, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, ισοπροπυλική αλκοόλη, δισόξινο διϋδρικό φωσφορικό νάτριο, δισόξινο διϋδροφωσφορικό νάτριο, βενζοϊκό νάτριο (E211), κεκαθαρισμένο ύδωρ. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

2 g

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Δερματική χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Απορρίψτε το 4 μήνες μετά το πρώτο άνοιγμα.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Διατηρείτε τον σωληνάριο καλά κλεισμένο μετά το πρώτο άνοιγμα.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/740/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Σωληναριο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ameluz 78 mg/g γέλη  
5-αμινολεβουλινικό οξύ  
Δερματική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 g

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Ameluz 78 mg/g γέλη**  
5-αμινολεβουλινικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περεταίρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ameluz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ameluz
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ameluz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ameluz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Ameluz και ποια είναι η χρήση του

Το Ameluz περιέχει τη δραστική ουσία 5-αμινολεβουλινικό οξύ. Χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία:**

- ελαφρώς ηλιαγμένων έως μέτριου πάχους **ακτινικών κερατώσεων** ή ολόκληρων πεδίων που παρουσιάζουν ακτινικές κερατώσεις σε ενήλικες. Οι ακτινικές κρατώσεις είναι συγκεκριμένες αλλαγές στο εξωτερικό στρώμα του δέρματος που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του δέρματος.
- επιφανειακού ή/και οξώδους **βασικοκυτταρικού καρκινώματος** που είναι ακατάλληλο για χειρουργική θεραπεία λόγω της πιθανής σχετιζόμενης με τη θεραπεία νοσηρότητας ή/και του πτωχού αισθητικού αποτελέσματος σε ενήλικες. Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας καρκίνος του δέρματος που μπορεί να προκαλέσει ερυθρώπες, φολιδωτές κηλίδες ή ένα ή περισσότερα μικρά εξογκώματα τα οποία αιμορραγούν εύκολα και δεν επουλώνονται.

Μετά την εφαρμογή, η δραστική ουσία του Ameluz μετατρέπεται σε φωτοδραστική ουσία η οποία συσσωρεύεται στα προσβεβλημένα κύτταρα. Η ακτινοβολήση με κατάλληλες διαδικασίες φωτός παράγει δραστικά μόρια οξυγόνου που δρουν κατά των κυττάρων-στόχων. Αυτή η θεραπεία είναι γνωστή ως φωτοδυναμική θεραπεία (PDT).

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Ameluz

#### Μην χρησιμοποιήσετε το Ameluz

- σε περίπτωση **αλλεργίας**
  - στο 5-αμινολεβουλινικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
  - σε φωτοδραστικές ουσίες γνωστές ως πορφυρίνες
  - στη σόγια ή στα φυστίκια
- σε περίπτωση ατελούς σχηματισμού ερυθρής χρωστικής του αίματος που ονομάζεται **πορφυρία**
- σε περίπτωση που πάσχετε από **άλλα δερματικές παθήσεις**, οι οποίες **προκαλούνται**, ή **επιδεινώνονται, από έκθεση στο φως**

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ameluz.

- Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παροδικής αμνησίας.
- Η χρήση του Ameluz δεν συνιστάται εάν χρησιμοποιείτε ανοσοκατασταλτικά.
- Αποφύγετε την εφαρμογή του Ameluz
  - σε βλάβες που αιμορραγούν.
  - στα μάτια ή στους βλεννογόνους υμένες.
  - σε περιοχές του δέρματος που είναι επιβαρυνμένες με άλλες παθήσεις ή τατουάζ διότι αυτό ενδέχεται να εμποδίσει την επιτυχία και την αξιολόγηση της θεραπείας.
- Η εντατική προετοιμασία των βλαβών (π.χ. χημική απολέπιση ακολουθούμενη από επεμβατικό λέιζερ) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο πόνο κατά τη διάρκεια της PDT.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας διακόψτε οποιαδήποτε θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία.
- Αποφύγετε την έκθεση των υπό θεραπεία βλαβών και των γύρω περιοχών του δέρματος στον ήλιο για περίπου 48 ώρες μετά τη θεραπεία.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η ακτινική κεράτωση και τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα δεν εμφανίζονται σε παιδιά και εφήβους, εκτός από υπερβολικά σπάνιες περιπτώσεις.

### **Άλλα φάρμακα και Ameluz**

**Ενημερώστε** τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που λαμβάνετε φάρμακα τα οποία αυξάνουν τις αλλεργικές ή άλλες επιβλαβείς αντιδράσεις μετά την έκθεση στο φως, όπως

- **λειχηνόχορτο (υπερικόν το διάτρητον) (St John's wort)** ή παρασκευάσματα αυτού: φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- **γκριζοφουλβίνη**: φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- **φάρμακα για την αύξηση της παραγωγής ούρων** από τους νεφρούς σας με δραστικές ουσίες που έχουν συνήθως την κατάληξη «θειαζίδη» ή «τιζίδη», όπως υδροχλωροθειαζίδη
- **ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη**, όπως γλιβενκλαμίδη, γλιμεπιρίδη
- **φάρμακα για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών, της ναυτίας ή του έμετου** με δραστικές ουσίες που έχουν συνήθως την κατάληξη «αζίνη» όπως φαινοθειαζίνη
- **φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακής λοίμωξης** με δραστικές ουσίες που έχουν συνήθως πρόθεμα «θειο» ή κατάληξη «οξακίνη» ή «κυκλίνη», όπως τετρακυκλίνη

### **Κύηση και θηλασμός**

Το Ameluz δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω ανεπαρκών γνώσεων.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για 12 ώρες μετά τη εφαρμογή του Ameluz.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Ameluz δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Ameluz περιέχει**

- 2,4 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) σε κάθε γραμμάριο γέλης. Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό.
- φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας: μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν είστε αλλεργικοί στο φιστίκι ή στη σόγια.
- Πολυσορβικό 80. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ameluz**

Το Ameluz χρησιμοποιείται μόνο στο δέρμα. Η θεραπεία συνίσταται στην εφαρμογή του Ameluz και στην έκθεση στο φως. Η θεραπευτική συνεδρία μπορεί να πραγματοποιείται για μία ή πολλαπλές

βλάβες ή ολόκληρα πεδία θεραπείας. Η πηγή ακτινοβολήσης για θεραπεία βλαβών ή πεδίων ακτινικών κερατώσεων μπορεί να είναι φως ημέρας (φυσικό ή τεχνητό) ή ειδικός λαμπτήρας ερυθρού φωτός. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπευτική επιλογή θα χρησιμοποιηθεί, ανάλογα με τις βλάβες σας.

Η πηγή ακτινοβολήσης για την PDT πρέπει να είναι πάντοτε λαμπτήρας ερυθρού φωτός στη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης στις σωματικές περιοχές του κορμού, του λαιμού και των άκρων και του βασικοκυτταρικού καρκινώματος.

### **Θεραπεία βλαβών ή πεδίων ακτινικών κερατώσεων και βασικοκυτταρικού καρκινώματος με χρήση λαμπτήρα ερυθρού φωτός**

Η χρήση του Ameluz με λαμπτήρα ερυθρού φωτός απαιτεί συγκεκριμένο εξοπλισμό και γνώση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Επομένως, αυτή η θεραπεία πραγματοποιείται στο ιατρείο του γιατρού.

#### Προετοιμασία των βλαβών

Η περιοχή εφαρμογής σκουπίζεται με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με αλκοόλη για την απολίπανση του δέρματος. Αφαιρέστε προσεκτικά τις φολίδες και εφελκίδες και ξύστε απαλά όλες τις επιφάνειες των βλαβών. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή αιμορραγίας.

#### Εφαρμογή της γέλης

Το Ameluz εφαρμόζεται έτσι ώστε να δημιουργείται στρώμα πάχους περίπου 1 mm το οποίο καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια της βλάβης ή του πεδίου και περίπου 5 mm της γύρω περιοχής χρησιμοποιώντας γάντια με ειδική ενίσχυση στα ακροδάχτυλα ή σπάτουλα. Πρέπει να τηρείται απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστού από τα μάτια ή τους βλεννογόνους υμένες. Σε περίπτωση τέτοιας επαφής, ξεπλύνετε με νερό. Η γέλη πρέπει να παραμένει στην επιφάνεια του δέρματος για περίπου 10 λεπτά έως ότου στεγνώσει, πριν τοποθετηθεί επίδεσμος ελαφριάς επίδεσης στο υπό θεραπεία σημείο. Ο επίδεσμος αφαιρείται μετά από 3 ώρες. Η εναπομείνουσα γέλη σκουπίζεται.

#### Ακτινοβολήση με χρήση λαμπτήρα ερυθρού φωτός

Μετά τον καθαρισμό των βλαβών, ολόκληρη η προς θεραπεία επιφάνεια ακτινοβολείται με πηγή ερυθρού φωτός. Η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο παροδικός πόνος, εξαρτώνται από την πηγή φωτός που χρησιμοποιείται. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει κατά τη διάρκεια της θεραπείας να τηρούν τις παρεχόμενες οδηγίες ασφαλείας για την πηγή φωτός που χρησιμοποιείται. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, όλοι πρέπει να φοράνε κατάλληλα προστατευτικά γυαλιά. Το υγιές δέρμα το οποίο δεν υποβάλλεται σε θεραπεία δεν χρειάζεται προστασία.

### **Θεραπεία βλαβών και πεδίων ακτινικών κερατώσεων του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής με φυσικό φως ημέρας**

#### Ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη θεραπεία

Χρησιμοποιείτε τη θεραπεία με φυσικό φως ημέρας μόνο εάν ο καιρός είναι κατάλληλος για άνετη παραμονή σε εξωτερικό χώρο για δύο ώρες (με θερμοκρασίες >10 °C). Εάν ο καιρός είναι, ή είναι πιθανό να γίνει, βροχερός, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε τη θεραπεία με φυσικό φως ημέρας.

#### Προετοιμασία των βλαβών

Εφαρμόστε αντηλιακό στο δέρμα που εκτίθεται στον ήλιο για προστασία από τον ήλιο 15 λεπτά πριν τη θεραπεία των βλαβών. Χρησιμοποιείτε μόνο αντηλιακό με χημικά φίλτρα και δείκτη αντηλιακής προστασίας 30 ή υψηλότερο. Μη χρησιμοποιείτε αντηλιακό με φυσικά φίλτρα όπως διοξείδιο του τιτανίου, οξείδιο του ψευδαργύρου, καθώς αυτά εμποδίζουν την απορρόφηση του φωτός και μπορούν επομένως να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα.

Στη συνέχεια σκουπίστε την περιοχή εφαρμογής με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με αλκοόλη για την απολίπανση του δέρματος. Αφαιρέστε προσεκτικά τις φολίδες και τις εφελκίδες από το δέρμα και ξύστε απαλά όλες οι προσβεβλημένες επιφάνειες. Δώστε ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή αιμορραγίας.

### Εφαρμογή της γέλης

Εφαρμόστε το Ameluz έτσι ώστε να δημιουργείται ένα λεπτό στρώμα σε ολόκληρη την επιφάνεια της βλάβης ή του πεδίου και περίπου 5 mm της γύρω περιοχής χρησιμοποιώντας γάντια με ειδική ενίσχυση στα ακροδάχτυλα ή σπάτουλα.

Αποφεύγετε οποιαδήποτε επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους υμένες, τηρώντας απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστού. Σε περίπτωση τέτοιας επαφής, ξεπλύνετε με νερό.

Επίδεσμος ελαφριάς επίδεσης δεν είναι απαραίτητος. Μη σκουπίζετε τη γέλη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής συνεδρίας με φυσικό φως ημέρας.

### Ακτινοβολήση με χρήση φυσικού φωτός ημέρας για θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης

Εάν οι καιρικές συνθήκες είναι κατάλληλες (παρακαλούμε βλ. παραπάνω, «Ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη θεραπεία»), πρέπει να βγείτε σε εξωτερικό χώρο εντός 30 λεπτών μετά την εφαρμογή της γέλης και να παραμείνετε για 2 συνεχείς ώρες σε πλήρες φως ημέρας. Η καταφυγή στη σκιά εάν ο καιρός είναι ζεστός είναι αποδεκτή. Εάν το χρονικό διάστημα σε εξωτερικό χώρο διακοπεί, θα πρέπει να το αντισταθμίσετε αυτό με μεγαλύτερο χρόνο ακτινοβολήσης. Μετά από δύο ώρες έκθεσης στο φως, σκουπίστε την εναπομείνουσα γέλη.

### **Θεραπεία βλαβών και πεδίων ακτινικών κερατώσεων του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής με χρήση λαμπτήρα τεχνητού φωτός ημέρας**

Η χρήση του Ameluz με λαμπτήρα τεχνητού φωτός ημέρας απαιτεί συγκεκριμένο εξοπλισμό και γνώση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Επομένως, αυτή η θεραπεία πραγματοποιείται στο ιατρείο του γιατρού.

### Προετοιμασία των βλαβών

Η περιοχή εφαρμογής σκουπίζεται με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με αλκοόλη για την απολίπανση του δέρματος. Αφαιρέστε προσεκτικά τις φολίδες και εφελκίδες και ξύστε απαλά όλες τις επιφάνειες των βλαβών. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή αιμορραγίας.

### Εφαρμογή της γέλης

Ένα λεπτό στρώμα Ameluz εφαρμόζεται σε ολόκληρες τις βλάβες ή τα πεδία και 5 mm περίπου της γύρω περιοχής χρησιμοποιώντας γάντια με ειδική ενίσχυση στα ακροδάχτυλα ή σπάτουλα. Πρέπει να τηρείται απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστού από τα μάτια ή τους βλεννογόνους υμένες. Σε περίπτωση τέτοιας επαφής, ξεπλύνετε με νερό.

### Επώαση και ακτινοβολήση με χρήση λαμπτήρα τεχνητού φωτός ημέρας

Μετά την εφαρμογή, η συνολική θεραπεία (καλύπτοντας την επώαση και την ακτινοβολήση) πρέπει να είναι 2 ώρες και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2,5 ώρες. Ωστόσο, η ακτινοβολήση πρέπει να ξεκινά εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά την εφαρμογή της γέλης. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, δεν απαιτείται αδιαπέραστος επίδεσμος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προαιρετικά, αλλά πρέπει να αφαιρεθεί το αργότερο πριν από την ακτινοβολήση. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει κατά τη διάρκεια της θεραπείας να τηρούν τις παρεχόμενες οδηγίες ασφαλείας για την πηγή φωτός που χρησιμοποιείται. Το υγιές δέρμα το οποίο δεν υποβάλλεται σε θεραπεία δεν χρειάζεται προστασία. Μετά την έκθεση στο φως, η εναπομείνουσα γέλη σκουπίζεται.

### **Αριθμός θεραπειών**

- Βλάβες και πεδία ακτινικών κερατώσεων υποβάλλονται σε θεραπεία με μία συνεδρία.
- Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα υποβάλλεται σε θεραπεία με δύο συνεδρίες, με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας μεταξύ των συνεδριών.

Οι υπό θεραπεία βλάβες πρέπει να αξιολογούνται 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καλά έχει ανταποκριθεί κάθε δερματική βλάβη, και η θεραπεία ενδέχεται να πρέπει να επαναληφθεί σε αυτό το χρονικό σημείο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο εφαρμογής εμφανίζονται σε 9 στους 10 χρήστες περίπου και υποδεικνύουν ότι τα προσβεβλημένα κύτταρα ανταποκρίνονται στη θεραπεία.

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ή μέτριας έντασης και, κατά κανόνα, εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης ή 1 έως 4 ημέρες μετά. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να επιμείνουν για 1 έως 2 εβδομάδες ή ακόμη περισσότερο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, π.χ. πόνος, ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή ή οριστική διακοπή της ακτινοβολήσης. Μετά από πιο παρατεταμένες χρονικές περιόδους, η θεραπεία με το Ameluz συχνά έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή βελτίωση των ποιοτικών παραμέτρων του δέρματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω έχουν αναφερθεί όταν το Ameluz χρησιμοποιήθηκε με λαμπτήρα ερυθρού φωτός. Η μελέτη του Ameluz με χρήση φυσικού ή τεχνητού φωτός ημέρας κατέδειξε παρόμοιους τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών· ωστόσο, ιδιαίτερα για τον πόνο, με χαμηλότερη ένταση. Ορισμένες αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής έχουν παρατηρηθεί πριν τη χρήση φωτός.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής
  - ερυθρότητα του δέρματος
  - άλγος (συμπεριλ. καυστικού)
  - ερεθισμός
  - κνησμός
  - οίδημα των ιστών προκαλούμενο από υπερβολική ποσότητα υγρών
  - εφελκίδες
  - φολίδωση του δέρματος
  - σκλήρυνση
  - μη φυσιολογική αίσθηση, όπως μυρμηγκίαση, κνησμός ή αιμωδία

**Συχνές:** μπορεί να εμφανιστούν σε μέχρι 1 έως 10 άτομα

- αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής
  - φουσαλίδες
  - εκκρίσεις
  - εκδορές
  - άλλη αντίδραση
  - δυσφορία
  - αυξημένη ευαισθησία στον πόνο
  - αιμορραγία
  - αίσθηση θερμού
- κεφαλαλγία

**Όχι συχνές:** μπορεί να εμφανιστούν σε μέχρι 1 έως 100 άτομα

- αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής
  - αλλαγή στο χρώμα του δέρματος
  - φλύκταινες
  - έλκη
  - οίδημα
  - φλεγμονή
  - έκζεμα με φλύκταινες
  - αλλεργική αντίδραση<sup>1</sup>
- φουσαλίδες
- ξηροδερμία

- οίδημα βλεφάρων προκαλούμενο από υπερβολική ποσότητα υγρών, θολή όραση ή διαταραχή της όρασης
- δυσάρεστη, μη φυσιολογική αίσθηση στο άγγιγμα
- ρίγη
- αίσθηση θερμού, πυρεξία, έξαψη
- προσωρινή απώλεια μνήμης<sup>1</sup>
- άλγος
- νευρική κατάσταση
- έκκριση από τραύμα
- κόπωση
- εξάνθημα, κόκκινες ή μοβ κηλίδες στο σώμα
- έλκη
- οίδημα
- αίσθημα τραβήγματος στο δέρμα

<sup>1</sup> Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Ameluz**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο σωληνάριο και στην εξωτερική συσκευασία, μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Διατηρείτε τον σωληνάριο καλά κλεισμένο μετά το πρώτο άνοιγμα. Να απορρίπτετε τα ανοιγμένα σωληνάρια μετά από 4 μήνες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Ameluz**

- Η δραστική ουσία είναι το 5-αμινολεβουλινικό οξύ.  
1 g Ameluz περιέχει 78 mg 5-αμινολεβουλινικού οξέος (ως υδροχλωρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
δισόξινο διϋδρικό φωσφορικό νάτριο, ισοπροπυλική αλκοόλη, πολυσορβικό 80, κεκαθαρμένο ύδωρ, βενζοϊκό νάτριο (E211), δισόξινο διϋδροφωσφορικό νάτριο, φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, κόμμι ξανθάνης. Βλ. παράγραφο 2.

### **Εμφάνιση του Ameluz και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Ameluz είναι λευκή έως κιτρινωπή γέλη.

Κάθε κουτί περιέχει ένα σωληνάριο από αλουμίνιο με 2 g γέλης κλεισμένο με βιδωτό πώμα από πολυαιθυλένιο.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Γερμανία  
Τηλέφωνο: +49 214 87632 66, Fax: +49 214-87632 90  
Email: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Παρασκευαστής**

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Γερμανία  
Τηλέφωνο: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90  
Email: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Ελλάδα**

Biofrontera Pharma GmbH  
Γερμανία  
Τηλ: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**България**

Biofrontera Pharma GmbH  
Германия  
Тел.: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**España**

Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España  
Tel: 900 974943  
[ameluz-es@biofrontera.com](mailto:ameluz-es@biofrontera.com)

**Česko**

Biofrontera Pharma GmbH  
Německo  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**France**

Biofrontera Pharma GmbH  
Allemagne  
Tél: 0800 904642  
[ameluz-fr@biofrontera.com](mailto:ameluz-fr@biofrontera.com)

**Danmark**

Galenica AB  
Sverige  
Tlf: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Hrvatska**

Propharma d.o.o.  
Tel: 01 / 3757 460  
[info@propharma.hr](mailto:info@propharma.hr)

**Deutschland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Ireland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germany  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Eesti**

Biofrontera Pharma GmbH  
Saksamaa  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Ísland**

Galenica AB  
Svíþjóð  
Sími: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Italia**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germania  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Κύπρος**

Biofrontera Pharma GmbH  
Γερμανία  
Τηλ: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Latvija**

Biofrontera Pharma GmbH  
Vācija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Lietuva**

Biofrontera Pharma GmbH  
Vokietija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Biofrontera Pharma GmbH  
Allemagne / Deutschland  
Tél/Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Magyarország**

Biofrontera Pharma GmbH  
Németország  
Tel.: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Malta**

Biofrontera Pharma GmbH  
Il-Ġermanja  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Nederland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Duitsland  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Norge**

Galenica AB  
Sverige  
Tlf: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Österreich**

Pelpharma Handels GmbH  
Tel: +43 2273 70 080  
[ameluz@pelpharma.at](mailto:ameluz@pelpharma.at)

**Polska**

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

**Portugal**

Biofrontera Pharma GmbH  
Alemanha  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**România**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germania  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Slovenija**

Biofrontera Pharma GmbH  
Nemčija  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Slovenská republika**

Biofrontera Pharma GmbH  
Nemecko  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

**Suomi/Finland**

Galenica AB  
Ruotsi  
Puh/Tel: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**Sverige**

Galenica AB  
Tfn: +46 40 32 10 95  
[info@galenica.se](mailto:info@galenica.se)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biofrontera Pharma GmbH  
Germany  
Tel: +49 214 87632 66  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις



Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.