

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo (g) de gel contiene 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (como clorhidrato).

Excipientes con efecto conocido

Un gramo de gel contiene 2,4 mg de benzoato sódico (E211), 3 mg de fosfatidilcolina de soja y 10 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la queratosis actínica de gravedad leve a moderada (grados 1 y 2 de Olsen; ver sección 5.1) y del campo de cancerización en adultos.

Tratamiento del carcinoma basocelular superficial y/o nodular no susceptible de tratamiento quirúrgico debido a una posible morbilidad relacionada con el tratamiento y/o a un resultado estético deficiente en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Ameluz solo se debe administrar bajo la supervisión de un médico, un enfermero u otro profesional sanitario con experiencia en el uso de la terapia fotodinámica.

Posología en adultos

Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) en la cara o en el cuero cabelludo, se administra una sesión de terapia fotodinámica (con luz de día o una lámpara de luz roja) para lesiones únicas o múltiples o campos enteros de cancerización (áreas de la piel en las que varias lesiones de queratosis actínica están rodeadas por un área de lesión actínica e inducida por el sol dentro de un campo limitado). Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) en las regiones corporales del tronco, el cuello o las extremidades, se administra una sesión de terapia fotodinámica con luz roja de espectro estrecho. Las lesiones o los campos de queratosis actínica se evalúan tres meses después de su tratamiento. Se tratan de nuevo las lesiones o campos tratados que no remitan completamente después de tres meses.

Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC), se administran dos sesiones de terapia fotodinámica con una lámpara de luz roja para lesiones únicas o múltiples con un intervalo de aproximadamente una semana entre las sesiones. Las lesiones de carcinoma basocelular se evalúan tres meses después del último tratamiento. Se tratan de nuevo las lesiones tratadas que no remitan completamente después de tres meses.

Población pediátrica

Ameluz no se debe usar en la población pediátrica. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Ameluz es para uso cutáneo.

Tratamiento de la queratosis actínica, del campo de cancerización y del CBC con una lámpara de luz roja:

- a) *Preparación de las lesiones:* Antes de aplicar Ameluz, se lavan cuidadosamente todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en etanol o isopropanol para desengrasar la piel. Se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones, con cuidado para evitar que sangren. Las lesiones de carcinoma basocelular nodular a menudo están cubiertas por una capa de queratina epidérmica intacta que hay que retirar. Se retira con cuidado el material tumoral expuesto sin intentar extirpar más allá de los márgenes tumorales.
- b) *Aplicación del gel:* Ameluz se aplica sobre la superficie de la lesión o sobre campos cancerizados enteros de unos 20 cm², con las yemas de los dedos protegidas con un guante, o una espátula. Se aplica una capa de gel de alrededor de 1 mm de espesor sobre las lesiones o campos enteros y aproximadamente 5 mm de la zona circundante. Se deja secar el gel durante unos 10 minutos antes de cubrir la zona tratada con un vendaje opaco. Al cabo de 3 horas de incubación, se retira el vendaje y se lava la zona para eliminar los restos de gel. El gel se administra también sobre la piel sana circundante, pero evitando las zonas próximas a los ojos, las fosas nasales, la boca, los oídos o las mucosas (dejar una distancia de 1 cm). Se debe evitar el contacto directo de Ameluz con los ojos o las mucosas. En caso de contacto accidental, se recomienda lavar la zona afectada con agua.
- c) *Iluminación:* Inmediatamente después de limpiar las lesiones, se expone toda la zona tratada a una fuente de luz roja, ya sea con un espectro estrecho en torno a 630 nm y una dosis de luz de 37 J/cm² aproximadamente, o con un espectro más amplio y continuo dentro del intervalo de 570 y 670 nm con una dosis de luz de entre 75 y 200 J/cm². Es importante verificar que la dosis de luz administrada es la correcta. La dosis de luz viene determinada por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea y el tiempo de iluminación. Estos factores varían según el tipo de lámpara. Si se dispone de un detector adecuado, se debe controlar la dosis de luz administrada. Durante la exposición a la luz, la lámpara se mantiene fija a la distancia de la superficie cutánea que se indique en el manual del usuario. Se recomienda una lámpara de espectro reducido para conseguir unas tasas de remisión más altas. Se puede considerar el tratamiento sintomático de las reacciones adversas locales transitorias. Si no se toleran fuentes de luz de espectro reducido, se puede utilizar un espectro más amplio y continuo (ver secciones 4.8 y 5.1). Ver también sección 6.6.

Nota: La eficacia de Ameluz en el tratamiento de la queratosis actínica en las regiones corporales del tronco, el cuello y las extremidades se ha demostrado únicamente en el contexto de la terapia fotodinámica de espectro estrecho. No se dispone de datos para estas regiones corporales con la terapia fotodinámica con lámparas de espectro más amplio o con la terapia fotodinámica con luz de día.

Tratamiento de la queratosis actínica y del campo de cancerización con luz de día:

- a) *Consideraciones antes del tratamiento:* El tratamiento con luz de día solo debe usarse si las condiciones son adecuadas para permanecer de forma agradable en el exterior durante 2 horas (con temperaturas > 10 °C). Si el tiempo es lluvioso, o es probable que vaya a serlo, no se debe usar el tratamiento con luz de día.

- b) *Preparación de las lesiones*: Se debe aplicar un protector solar 15 min antes del pretratamiento de las lesiones para proteger la piel expuesta a la luz solar. Solo se deben utilizar protectores solares que tengan filtros químicos y un factor de protección solar (SPF, por sus siglas en inglés) de 30 o superior. No se deben utilizar protectores solares que tengan filtros físicos tales como dióxido de titanio, óxido de cinc, etc., ya que estos inhiben la absorción de la luz y, por consiguiente, podrían afectar a la eficacia del tratamiento.
Antes de aplicar Ameluz, se lavan cuidadosamente todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en etanol o isopropanol para desengrasar la piel. Se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones con cuidado para evitar que sangren.
- c) *Aplicación del gel*: Se aplica una fina capa de Ameluz sobre la superficie de la lesión o sobre campos cancerizados enteros con las yemas de los dedos protegidas con un guante o con una espátula. El gel debe cubrir las lesiones o campos enteros y 5 mm de la zona circundante, de forma aproximada. No es necesario colocar un vendaje oclusivo. El gel se puede administrar sobre la piel sana circundante, pero evitando las zonas próximas a los ojos, las fosas nasales, la boca, los oídos o las mucosas (dejar una distancia de 1 cm). Se debe evitar el contacto directo de Ameluz con los ojos o las mucosas. En caso de contacto accidental, se recomienda lavar la zona afectada con agua. No se debe limpiar el gel durante toda la terapia fotodinámica con luz de día.
- d) *Iluminación con luz de día para el tratamiento de la queratosis actínica*: Si las condiciones son adecuadas (ver sección a. *Consideraciones antes del tratamiento*), los pacientes deben salir al exterior en los 30 minutos siguientes a la aplicación del gel y permanecer a plena luz del día durante 2 horas seguidas. Es aceptable protegerse en la sombra cuando el tiempo sea caluroso. La interrupción del tiempo en el exterior se debe compensar con un aumento del tiempo de iluminación. El gel restante se debe eliminar una vez finalizada la exposición a la luz.

Al cabo de tres meses se evalúa la respuesta de las lesiones y se considera la necesidad de repetir el tratamiento de las lesiones o campos residuales. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de carcinoma basocelular pueda confirmarse mediante examen histológico del material de biopsia, si se considera necesario. Posteriormente, se recomienda un seguimiento clínico estrecho a largo plazo del carcinoma basocelular, con examen histológico en caso necesario.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a las porfirinas, a la soja o al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria.
- Fotodermatosis conocidas de patología y frecuencia variable, por ejemplo trastornos metabólicos como aminoaciduria, trastornos idiopáticos o inmunológicos como reacción a la luz polimórfica, trastornos genéticos como xeroderma pigmentosum, y enfermedades desencadenadas o agravadas por la exposición a la luz solar, como lupus eritematoso o pénfigo eritematoso.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de amnesia global transitoria

La terapia fotodinámica puede ser un factor precipitante de amnesia global transitoria en casos muy raros. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, el estrés y el dolor asociados a la terapia fotodinámica pueden aumentar el riesgo de desarrollo de amnesia transitoria. Si se observa amnesia, debe suspenderse inmediatamente la terapia fotodinámica (ver sección 4.8).

Uso de inmunosupresores

Debido a que la respuesta inflamatoria es importante para el efecto de la terapia fotodinámica, en los ensayos que investigaron la eficacia y la seguridad de Ameluz se excluyó a los pacientes que estaban

recibiendo tratamiento inmunosupresor. No se dispone de experiencia en el uso de Ameluz en pacientes que toman inmunosupresores. Por consiguiente, no se recomienda usar inmunosupresores durante el tratamiento con Ameluz.

Ameluz no se debe usar en lesiones sangrantes

Antes de la aplicación del gel se debe detener cualquier sangrado. No hay experiencia en el uso de Ameluz en pacientes con defectos congénitos o adquiridos de la coagulación. Se debe tener especial precaución para evitar el sangrado durante la preparación de la lesión en estos pacientes (ver sección 4.2).

Riesgo de irritación de las mucosas y de los ojos

Ameluz puede causar irritación de las mucosas o de los ojos. El benzoato sódico es un excipiente que puede ser ligeramente irritante para la piel, los ojos y las mucosas. El propilenglicol puede causar irritación. Se debe tener especial precaución para evitar aplicar Ameluz en los ojos o en las mucosas. En caso de contacto accidental, debe lavarse la zona con agua.

Ameluz no debe utilizarse en zonas de la piel afectadas por otras enfermedades o que tengan tatuajes

El éxito y la evaluación del tratamiento pueden verse alterados si la zona tratada se ve afectada por la presencia de enfermedades cutáneas (inflamación de la piel, infección localizada, psoriasis, eccema y cáncer de piel maligno), así como tatuajes. No hay experiencia en esas situaciones.

Ameluz aumenta de forma transitoria la fototoxicidad

Se debe suspender cualquier terapia UV antes del tratamiento. Como precaución general, se debe evitar la exposición al sol de las lesiones tratadas y de la piel circundante hasta aproximadamente 48 horas después del tratamiento. El uso concomitante de medicamentos con efectos fototóxicos o fotoalérgicos conocidos, como hipérico, griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, fenotiazinas, sulfamidas, quinolonas y tetraciclinas, puede potenciar la reacción fototóxica a la terapia fotodinámica.

Riesgo de reacción alérgica

Ameluz contiene fosfatidilcolina de soja y no debe aplicarse a pacientes que sean alérgicos al cacahuete o a la soja (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ameluz no aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido 5-aminolevulínico ni de protoporfirina IX después de su aplicación tópica.

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso del ácido 5-aminolevulínico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ameluz durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido 5-aminolevulínico/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Debe interrumpirse la lactancia hasta 12 horas después del tratamiento con Ameluz.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del ácido 5-aminolevulínico en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ameluz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con Ameluz, se observaron reacciones locales cutáneas en el lugar de aplicación en la mayoría de los sujetos tratados por queratosis actínica y carcinoma basocelular. Esas reacciones eran previsibles, puesto que el principio terapéutico de la terapia fotodinámica se basa en los efectos fototóxicos de la protoporfirina IX que se sintetiza a partir del principio activo, el ácido 5-aminolevulínico.

Los signos y síntomas más frecuentes son irritación, eritema, dolor y edema en el lugar de aplicación. La intensidad de esos efectos depende del tipo de luz utilizada para la terapia fotodinámica. Los efectos más intensos se correlacionan con la tasa de remisión más alta de las lámparas de espectro reducido (ver sección 5.1). La intensidad de las reacciones adversas, especialmente del dolor, fue menor cuando Ameluz se utilizó en combinación con la terapia fotodinámica con luz de día.

La mayoría de las reacciones adversas se producen durante la terapia fotodinámica o poco después. Los síntomas suelen ser leves o moderados (evaluados por el investigador utilizando una escala de 4 puntos), y duran entre 1 y 4 días en la mayoría de los casos, aunque a veces pueden persistir durante 1 o 2 semanas o incluso más tiempo. En raros casos, las reacciones adversas obligaron a interrumpir o suspender la iluminación.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestra la incidencia de reacciones adversas en 624 pacientes expuestos a terapia fotodinámica con Ameluz en ensayos clínicos pivotaes. Ninguna de estas reacciones adversas fue grave. La tabla incluye también reacciones adversas graves notificadas durante el periodo poscomercialización. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en pacientes tratados con terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Pústulas Reacciones en lugares distintos al de la aplicación: Erupción pustular
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Amnesia global transitoria (incluidas confusión y desorientación)*, disestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema palpebral, visión borrosa, alteración visual
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Ampolla, sequedad de piel, petequias, tirantez de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de aplicación: Eritema, dolor (incluido dolor urente), irritación, prurito, edema, costra, descamación, induración, parestesia
	Frecuentes	En el lugar de aplicación: Vesículas, secreción, erosión, reacción, malestar, hiperalgesia, hemorragia, calor

	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Cambio de color, úlcera, tumefacción, inflamación, eccema infectado, hipersensibilidad* ¹
		Reacciones en lugares distintos al de la aplicación: Escalofríos, sensación de calor, fiebre, dolor, cansancio, úlcera, tumefacción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Supuración de la herida
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos

* Datos del periodo poscomercialización.

¹ Esta reacción también se produce antes de la iluminación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de Farmacovigilancia** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Es improbable que se produzca sobredosis tras la administración tópica, y no se ha notificado ningún caso en los estudios clínicos. En caso de ingestión accidental de Ameluz, es poco probable que produzca toxicidad sistémica. No obstante, se recomienda protección frente a la exposición a la luz solar durante 48 horas y observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos; sensibilizantes utilizados en terapia fotodinámica/radioterapia, código ATC: L01XD04

Mecanismo de acción

Después de la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico (ALA), la sustancia se metaboliza a protoporfirina IX, un compuesto fotoactivo que se acumula dentro de las células en las lesiones de queratosis actínica y de carcinoma basocelular tratadas. La protoporfirina IX se activa por iluminación con luz roja de la longitud de onda y la energía adecuadas. En presencia de oxígeno, se forman moléculas de oxígeno reactivo, que causan daños en los componentes celulares y finalmente destruyen a las células diana.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la queratosis actínica y del campo de cancerización:

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Ameluz para el tratamiento de la queratosis actínica en 746 pacientes reclutados en ensayos clínicos. En la fase clínica III, se trató con Ameluz a un total de 486 pacientes. Todos los pacientes presentaron al menos 4 lesiones leves o moderadas de queratosis actínica. La preparación del lugar de aplicación y la duración de la incubación se correspondieron con lo descrito en la sección 4.2. Si las lesiones o campos cancerizados no remitían totalmente 12 semanas después del tratamiento inicial, se repetía por segunda vez el tratamiento con un régimen idéntico.

A) Terapia fotodinámica con luz roja para la queratosis actínica en la cara y en el cuero cabelludo

En el estudio ALA-AK-CT002, un ensayo clínico aleatorizado y enmascarado para el observador, con 571 pacientes con queratosis actínica y un período de seguimiento de 6 y 12 meses, se evaluó la terapia fotodinámica con Ameluz para determinar su no inferioridad con respecto a una crema ya comercializada que contiene metil-aminolevulinato (MAL, metil-/[5-amino-4-oxopentanoato]) 16 % y su superioridad con respecto al placebo. Como fuente de luz roja se utilizó una lámpara de espectro estrecho (Aktilite CL 128 u Omnilux PDT) o una lámpara de espectro más amplio y continuo (Waldmann PDT 1200 I, o Hydrosun Photodyn 505 o 750). El criterio de valoración principal fue la remisión completa de los pacientes 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. Ameluz (78,2 %) fue significativamente más eficaz que MAL (64,2 %, [intervalo de confianza del 97,5 %: 5,9; ∞]) y placebo (17,1 %, [intervalo de confianza del 95 %: 51,2; 71,0]). Las tasas totales de respuesta de las lesiones fueron mayores con Ameluz (90,4 %) que con MAL (83,2 %) y placebo (37,1 %). Las tasas de respuesta y la tolerabilidad dependieron de la fuente de luz. En la tabla siguiente se indican la eficacia y las reacciones adversas de dolor transitorio y eritema en el lugar de aplicación durante la terapia fotodinámica con diferentes fuentes de luz.

Tabla 2a: Eficacia y reacciones adversas (dolor transitorio y eritema) ocurridas en el lugar de aplicación durante la terapia fotodinámica con diferentes fuentes de luz para el tratamiento de la queratosis actínica en el ensayo clínico ALA-AK-CT002

Fuente de luz	Medicamento	Remisión completa de los pacientes (%)	Eritema en el lugar de aplicación (%)			Dolor en el lugar de la aplicación (%)		
			leve	moderada	grave	leve	moderada	grave
Espectro reducido	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Espectro amplio	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

La eficacia clínica se reevaluó en las visitas de seguimiento realizadas 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Las tasas de recidiva al cabo de 12 meses fueron ligeramente mejores con Ameluz (41,6 %, [intervalo de confianza del 95 %: 34,4; 49,1]) en comparación con MAL (44,8 %, [intervalo de confianza del 95 %: 36,8; 53,0]) y dependieron del espectro utilizado para la iluminación, siendo mejores las lámparas de espectro estrecho. Antes de decidir emprender una terapia fotodinámica, deberá tenerse en cuenta que la probabilidad de remisión total de las lesiones 12 meses después del último tratamiento fue del 53,1 % o del 47,2 % con Ameluz y del 40,8 % o el 36,3 % con MAL, utilizando lámparas de espectro reducido o todos los tipos de lámpara, respectivamente. La probabilidad de que los pacientes del grupo de Ameluz necesitaran un solo tratamiento para mantener la remisión total de las lesiones 12 meses después de la terapia fotodinámica fue del 32,3 %, frente al 22,4 % en el grupo de MAL por término medio con todos los tipos de lámparas.

El resultado estético evaluado 12 semanas después de la última terapia fotodinámica (excluida la puntuación 0 de la suma basal) se consideró: muy bueno o bueno en el 43,1 % de los sujetos del grupo de Ameluz, en el 45,2 % del grupo de MAL y en el 36,4 % del grupo placebo; e insatisfactorio o insuficiente en el 7,9 %, el 8,1 % y el 18,2 % de los sujetos, respectivamente.

En el estudio ALA-AK-CT003, Ameluz se comparó también con placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que participaron 122 pacientes con queratosis actínica. La fuente de luz roja proporcionó un espectro reducido en torno a 630 nm con una dosis de luz de 37 J/cm² (Aktilite CL 128), o un espectro más amplio y continuo en el intervalo de 570 a 670 nm con una dosis de luz de 170 J/cm² (Photodyn 750). El criterio de valoración principal fue la remisión completa de los pacientes 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. La terapia fotodinámica con Ameluz (66,3 %) fue significativamente más eficaz que con placebo (12,5 %, p < 0,0001). La remisión total de las lesiones fue mayor con Ameluz (81,1 %) que con placebo (20,9 %). Las tasas de remisión y la tolerabilidad dependieron de la fuente de luz, siendo mayores con las lámparas de espectro reducido. La eficacia clínica se mantuvo durante los períodos de seguimiento de 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Antes de decidir emprender una terapia fotodinámica, deberá tenerse en

cuenta que la probabilidad de que el paciente consiguiera la remisión total de las lesiones 12 meses después de la última sesión fue del 67,5 % o el 46,8 % cuando el tratamiento con Ameluz se administró con lámparas de espectro reducido o con todos los tipos de lámpara, respectivamente. La probabilidad de que un solo tratamiento con Ameluz consiguiera la remisión completa de las lesiones 12 meses después fue del 34,5 % por término medio con todos los tipos de lámparas.

Tabla 2b: Eficacia y reacciones adversas (dolor transitorio y eritema) ocurridas en el lugar de aplicación durante la terapia fotodinámica con diferentes fuentes de luz para el tratamiento de la queratosis actínica en el ensayo clínico ALA-AK-CT003

Fuente de luz	Medicamento	Remisión total de los pacientes (%)	Eritema en el lugar de aplicación (%)			Dolor en el lugar de la aplicación (%)		
			leve	moderada	grave	leve	moderada	grave
Espectro reducido	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Espectro amplio	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

En los dos estudios de la queratosis actínica, ALA-AK-CT002 y ALA-AK-CT003, las tasas de remisión fueron mayores después de la iluminación con lámparas de espectro estrecho, pero la incidencia y la intensidad de las reacciones en el lugar de aplicación (por ejemplo, dolor transitorio, eritema) aumentaron en los pacientes expuestos a la luz de esas lámparas (ver tablas anteriores y sección 4.8).

El resultado estético se consideró muy bueno o bueno en el 47,6 % de los sujetos del grupo de Ameluz, en comparación con el 25,0 % de los del grupo placebo. Por el contrario, se consideró insatisfactorio o insuficiente en el 3,8 % de los sujetos del grupo de Ameluz y en el 22,5 % de los sujetos del grupo placebo.

El campo de cancerización se caracteriza por un área de piel en la que existen varias lesiones de queratosis actínica y que es probable que incluya diversas lesiones actínicas subclínicas (concepto conocido como campo de cancerización o cambio de campo); la extensión de este área puede no ser evidente visualmente o mediante exploración física. En un tercer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, ALA-AK-CT007, en el que participaron 87 pacientes, se comparó Ameluz y un placebo en campos de tratamiento enteros (campo de cancerización) que contenían entre 4 y 8 lesiones de queratosis actínica en un área de campo máxima de 20 cm². La fuente de luz roja proporcionó un espectro estrecho en torno a 635 nm a una dosis de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). Ameluz fue superior al placebo con respecto a las tasas de remisión completa de los pacientes (90,9 % frente a 21,9 % para Ameluz y para el placebo, respectivamente; $p < 0,0001$) y a las tasas de remisión total de las lesiones (94,3 % frente a 32,9 %, respectivamente; $p < 0,0001$), controladas 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. El 96,9 % de los pacientes con queratosis actínica en la cara o la frente consiguió la remisión de todas las lesiones y el 81,8 % de los pacientes con queratosis actínica en el cuero cabelludo consiguió una remisión total de las lesiones. Las lesiones leves remitieron en un 99,1 % frente a un 49,2 % y las lesiones moderadas remitieron en un 91,7 % frente a un 24,1 % con el tratamiento con Ameluz y con el placebo, respectivamente. Después de solo 1 terapia fotodinámica, se produjo una remisión completa de los pacientes en el 61,8 % frente al 9,4 % de los casos y la remisión total de las lesiones en el 84,2 % frente al 22,0 % con el tratamiento con Ameluz y con el placebo, respectivamente.

La eficacia clínica se mantuvo durante los periodos de seguimiento de 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Después del tratamiento con Ameluz, el 6,2 % de las lesiones recidivó después de 6 meses y un 2,9 % adicional recidivó después de 12 meses (placebo: 1,9 % después de 6 meses y un 0 % adicional después de 12 meses). Las tasas de recidiva de los pacientes fueron del 24,5 % y del 14,3 % después de 6 meses y de un 12,2 % y un 0 % adicionales después de 12 meses con Ameluz y con el placebo, respectivamente.

El tratamiento de campo de cancerización en este estudio permitió valorar los cambios de la calidad de la piel en el momento basal y 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica en función de la gravedad. En la tabla siguiente se indica el porcentaje de pacientes con afectación cutánea antes y 12 meses después de la terapia fotodinámica. Todos los parámetros relacionados con la calidad de la piel en el área tratada mejoraron continuamente hasta el punto temporal de seguimiento de los 12 meses.

Tabla 3a: Parámetros de calidad de la piel en el área tratada durante 12 meses de seguimiento (ALA-AK-CT007)

Tipo de afectación cutánea	Gravedad	AMELUZ		Placebo	
		Antes de la terapia fotodinámica (%)	12 meses después de la terapia fotodinámica (%)	Antes de la terapia fotodinámica (%)	12 meses después de la terapia fotodinámica (%)
Aspereza/sequedad/descamación	Ausente	15	72	11	58
	Leve	50	26	56	35
	Moderada/grave	35	2	33	8
Hiperpigmentación	Ausente	41	76	30	62
	Leve	52	24	59	35
	Moderada/grave	7	0	11	4
Hipopigmentación	Ausente	54	89	52	69
	Leve	43	11	44	27
	Moderada/grave	4	0	4	4
Pigmentación moteada o irregular	Ausente	52	82	48	73
	Leve	44	17	41	15
	Moderada/grave	4	2	11	12
Cicatrización	Ausente	74	93	74	89
	Leve	22	7	22	12
	Moderada/grave	4	0	4	0
Atrofia	Ausente	69	96	70	92
	Leve	30	4	30	8
	Moderada/grave	2	0	0	0

B) Terapia fotodinámica con luz roja para la queratosis actínica en las regiones del tronco, el cuello y las extremidades

En el ensayo clínico ALA-AK-CT010 se comparó la eficacia de Ameluz en el tratamiento de la queratosis actínica en otras regiones corporales (extremidades, tronco y cuello) con la del tratamiento con un placebo en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego e intraindividual que comparó a 50 pacientes con 4-10 queratosis actínicas en lados opuestos de las extremidades y/o el tronco/cuello. La fuente de luz roja proporcionó un espectro estrecho en torno a 635 nm con una dosis de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). El criterio de valoración principal fue la remisión completa de las lesiones 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. Ameluz fue superior al placebo con respecto a las tasas medias de remisión total de las lesiones (86,0 % frente a 32,9 %, respectivamente) y a las tasas de remisión completa de los pacientes (67,3 % frente a 12,2 % para Ameluz y el placebo, respectivamente), controladas 12 semanas después de la última terapia fotodinámica, mientras que la tasa de lesiones valoradas como en remisión total por el investigador y como en remisión conforme a la histopatología de una biopsia simultáneamente fue menor en ambos grupos: 70,2 % en el grupo de Ameluz y 19,1 % en el grupo del placebo.

C) Terapia fotodinámica con luz de día para la queratosis actínica en la cara o en el cuello cabelludo

La eficacia de Ameluz en combinación con la terapia fotodinámica con luz de día se estudió en un ensayo clínico intraindividual de fase III, aleatorizado, y de observador ciego (ALA-AK-CT009) en el

que se incluyó a 52 pacientes con 3-9 queratosis actínicas en cada lado de la cara y/o el cuero cabelludo. Se investigó la no inferioridad de Ameluz frente a una crema que contiene un 16 % de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]) comercializada para la terapia fotodinámica con luz de día. Se trató cada lado de la cara/cuero cabelludo con uno de los dos productos. La terapia fotodinámica con luz de día se realizó en el exterior durante 2 horas seguidas a plena luz del día. Los días soleados, el paciente se podía proteger en la sombra si se encontraba incómodo bajo la exposición directa a la luz del sol. Los periodos lluviosos o el tiempo transcurrido en interiores prolongaron la exposición en el exterior, de manera proporcional. La luz del día puede no ser suficiente para el tratamiento con luz de día en combinación con Ameluz durante los meses de invierno en ciertas partes de Europa. La terapia fotodinámica con luz de día en combinación con Ameluz es viable durante todo el año en el sur de Europa, entre febrero y octubre en la Europa central y entre marzo y octubre en el norte de Europa.

La tasa de remisión completa de todas las lesiones con Ameluz en combinación con la terapia fotodinámica con luz de día única fue del 79,8 %, comparado con el 76,5 % del control, MAL. El estudio demostró la no inferioridad de Ameluz comparado con MAL crema (límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 %, 0,0). Los acontecimientos adversos y la tolerabilidad fueron similares con ambos tratamientos. La eficacia clínica se evaluó de nuevo en las visitas de seguimiento 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica (terapia fotodinámica con luz de día). Las tasas medias de recidiva de las lesiones después de 12 meses fueron numéricamente inferiores para Ameluz (19,5 %) en comparación con MAL (31,2 %).

Tabla 3b: Remisión total de las lesiones (porcentaje de lesiones individuales en remisión total) en el ensayo clínico ALA-AK-CT009

	N	BF-200 ALA Media ± DE (%)	N	MAL Media ± DE (%)	Límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 %	Valor de p
Grupo por protocolo – no inferioridad	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
Grupo de análisis completo – superioridad	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

Tratamiento del carcinoma basocelular:

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Ameluz para el tratamiento del carcinoma basocelular con un espesor < 2 mm en 281 pacientes incluidos en un ensayo clínico de fase III (ALA-BCC-CT008). En este estudio, se trató con Ameluz a un total de 138 pacientes. Todos los pacientes tenían entre 1 y 3 lesiones de carcinoma basocelular en la cara/frente, cuero cabelludo, extremidades y/o cuello/tronco. En este estudio, se investigó la no inferioridad de la terapia fotodinámica con Ameluz frente a una crema que contiene un 16 % de metil-aminolevulinato (MAL, metil-[5-amino-4-oxopentanoato]). La fuente de luz roja proporcionó un espectro estrecho en torno a 635 nm con una dosis de luz de 37 J/cm² (BF-RhodoLED). El criterio de valoración principal fue la remisión completa de las lesiones 12 semanas después de la última terapia fotodinámica.

La tasa de remisión completa de los pacientes con Ameluz fue del 93,4 % en comparación con el 91,8 % del medicamento de comparación, MAL. El estudio demostró la no inferioridad de Ameluz en comparación con MAL en crema (intervalo de confianza del 97,5 %: 6,5). De las lesiones de carcinoma basocelular, el 94,6 % remitió con Ameluz y el 92,9 % remitió con MAL. Para el carcinoma basocelular nodular, el 89,3 % de las lesiones remitió con Ameluz y el 78,6 % remitió con MAL. Los acontecimientos adversos y la tolerabilidad fueron similares con ambos tratamientos. Se evaluó de nuevo la eficacia clínica en visitas de seguimiento realizadas 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Las tasas de recidiva de las lesiones después de 6 y 12 meses fueron del 2,9 % y del 6,7 %, respectivamente, con Ameluz y del 4,3 % y del 8,2 %, respectivamente, con MAL.

Tabla 4: Eficacia de la terapia fotodinámica para el tratamiento del carcinoma basocelular para todos los pacientes y para subgrupos seleccionados en el ensayo clínico ALA-BCC-CT008

	Ameluz Número de pacientes n (%)	Ameluz Remisión completa de los pacientes n (%)	Ameluz Remisión total de las lesiones n (%)	MAL Número de pacientes n (%)	MAL Remisión completa de los pacientes n (%)	MAL Remisión total de las lesiones n (%)
Total	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
Subgrupos:						
Pacientes con más de 1 carcinoma basocelular	23 (19,0)	23/23 (100,0)	no procede	16 (14,5)	14/16 (87,5)	no procede
Superficial (solo)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodular (solo)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)
Otros (incluidos los carcinomas basocelulares superficiales/nodulares mixtos)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Espesor > 1 mm	no procede	no procede	8/11 (72,7)	no procede	no procede	8/12 (66,7)
Carcinoma basocelular en la cabeza (solo)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
Carcinoma basocelular en el tronco (solo)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

La distribución de los pacientes en los subgrupos fue similar para ambos medicamentos y representa la distribución existente en la población general, en la que más del 70 % de los carcinomas basocelulares están localizados en la región de la cabeza/tronco. Los carcinomas basocelulares localizados en esta región pertenecen principalmente al subtipo superficial. En conclusión, aunque el tamaño de los subgrupos es demasiado pequeño para extraer conclusiones significativas para grupos individuales, la distribución de los dos productos en los subgrupos pertinentes es muy similar. Por consiguiente, no parece razonable que esto pueda afectar negativamente a la afirmación de no inferioridad del criterio de valoración principal del estudio ni a las tendencias generales observadas en el conjunto de todos los subgrupos.

En un ensayo clínico diseñado para investigar el potencial de sensibilización del ácido aminolevulínico con 216 sujetos sanos, 13 sujetos (6 %) presentaron dermatitis alérgica de contacto tras la exposición continua durante 21 días con dosis de ácido aminolevulínico superiores a las dosis utilizadas habitualmente en el tratamiento de la queratosis actínica. No se ha observado dermatitis alérgica de contacto en las condiciones habituales de tratamiento.

La gravedad de las lesiones de queratosis actínica se clasificó utilizando la escala descrita por Olsen y cols., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grado	Descripción clínica de la valoración de la gravedad
0 ausencia de lesiones	ausencia de lesiones QA, ni visibles ni palpables
1 leve	lesiones maculares planas y rosas sin signos de hiperqueratosis ni eritema, ligera palpabilidad, la QA se palpa mejor que se observa
2 moderada	pápulas rosas o rojizas y placas eritematosas con superficie hiperqueratósica, QA moderadamente gruesa que se observa y se palpa fácilmente
3 grave	QA muy gruesa y/u obvia

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ameluz en los diferentes grupos de la población pediátrica con queratosis actínica. Existe una dispensa de clase para el carcinoma basocelular (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se estudió la absorción cutánea *in vitro* en la piel humana utilizando Ameluz con ácido 5-aminolevulínico (ALA) marcado radiactivamente. Después de 24 horas, la absorción acumulada media (incluida la acumulación en la dermis) a través de la piel humana fue igual al 0,2 % de la dosis administrada. No se realizaron los correspondientes estudios en piel humana con lesiones de queratosis actínica o con superficies ásperas.

Distribución

En un ensayo clínico en fase II, se midieron las concentraciones séricas de ácido 5-aminolevulínico y protoporfirina IX y las concentraciones urinarias de ALA antes, 3 y 24 horas después de la administración de Ameluz para terapia fotodinámica. Ninguna de las concentraciones medidas después de la dosis aumentó con respecto a las concentraciones presentes antes de la dosis, lo que demuestra la ausencia de una absorción sistémica importante tras la administración tópica.

Se realizó un estudio farmacocinético de uso máximo en 12 pacientes que presentaban al menos 10 lesiones de queratosis actínica leves o moderadas en la cara o la frente. Se aplicó un tubo entero de placebo y de Ameluz seguido de terapia fotodinámica con un diseño de secuencia fija con un periodo de lavado de 7 días para evaluar las concentraciones plasmáticas basales y dependientes de Ameluz de ácido aminolevulínico y protoporfirina IX. En la mayoría de los pacientes se observó un aumento de hasta 2,5 veces de las concentraciones plasmáticas basales de ácido aminolevulínico durante las 3 primeras horas tras la aplicación de Ameluz, las cuales continuaban estando dentro del intervalo normal de concentraciones de ácido aminolevulínico endógeno previamente notificadas y publicadas. Las concentraciones plasmáticas del metabolito protoporfirina IX fueron por lo general bajas en todos los pacientes, y en ninguno de los pacientes se observó un aumento evidente de las concentraciones plasmáticas de protoporfirina IX tras la aplicación de Ameluz.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad dérmica y los estudios publicados en la literatura de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ALA.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Goma xantana
Fosfatidilcolina de soja
Polisorbato 80
Triglicéridos, de cadena mediana
Alcohol isopropílico
Fosfato disódico dihidrato
Fosfato de dihidrógeno de sodio dihidrato
Propilenglicol
Benzoato sódico (E211)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tubo sin abrir: 24 meses

Tras la primera apertura: 12 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Mantener el tubo perfectamente cerrado tras la primera apertura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un embalaje exterior que contiene un tubo de aluminio con laca interior de epoxifenol, cápsula de látex y tapón de rosca de polietileno de alta densidad. Cada tubo contiene 2 g de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las lámparas se deben utilizar siempre según el manual del usuario correspondiente. Sólo se deben utilizar lámparas con el marcado CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, a la luz azul y a la radiación ultravioleta (UV). Se deben comprobar las especificaciones técnicas del aparato antes de usar una fuente de luz específica, y cumplir los requisitos para el espectro de luz previsto. Tanto el paciente como el personal médico encargado de la terapia fotodinámica deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz usada. Durante la iluminación, el paciente y el personal médico deben llevar gafas protectoras adecuadas. No es necesario proteger la piel sana no tratada que rodee las lesiones de queratosis actínica objeto del tratamiento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemania
Tel.: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
Correo electrónico: ameluz@biofrontera.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/740/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14. Diciembre 2011

Fecha de la última renovación: 21 Noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.