

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alacare 8 mg léčivá náplast

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna léčivá náplast o velikosti 4 cm<sup>2</sup> obsahuje acidum aminolevulinicum 8 mg (jako acidi aminolevulinici hydrochloridum), 2 mg na cm<sup>2</sup>.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Léčivá náplast.

Léčivá náplast o velikosti 4 cm<sup>2</sup> ve tvaru čtverce se zaoblenými rohy tvořená světle hnědou krycí vrstvou, samolepicí matricí a ochrannou fólií, která se před použitím odstraní.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba ložisek aktinické keratózy (AK) mírné až střední intenzity na obličejí a pokožce hlavy (části bez vlasů).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Alacare má být podáván pouze pod dohledem lékaře, zdravotní sestry nebo jiného zdravotnického pracovníka se zkušeností s používáním fotodynamické terapie.

#### Dospělí (včetně starších pacientů)

Při léčbě AK fotodynamickou terapií (PDT) s jedním sezením se pacientovi najednou aplikuje až osm náplastí Alacare na osm různých ložisek. Pokud náplast Alacare k ložisku náležitě nepřilne, je možné ji upevnit adhezivní náplastí. Léčivá náplast musí ložisko zcela překrývat.

Náplasti Alacare po čtyřech hodinách odstraňte a ložiska ozařujte zdrojem červeného světla s úzkým spektrem s vlnovou délkou 630 ± 3 nm s celkovou světelnou dávkou 37 J/cm<sup>2</sup> na povrchu ložiska. Používejte pouze lampy s označením CE vybavené potřebnými filtry a/nebo odrazovými zrcadly, které minimalizují působení tepla, modrého světla a UV záření. Je důležité zajistit, aby byla aplikována správná světelná dávka. Světelnou dávku určují faktory, jako jsou velikost světelného pole, vzdálenost mezi lampou a povrchem kůže a doba ozařování. Tyto faktory se liší v závislosti na typu lampy, která se má používat v souladu s příručkou pro uživatele. Pacient i obsluhující pracovník se musí řídit bezpečnostními pokyny dodávanými společně se zdrojem světla. Během ozařování musí pacient i obsluhující pracovník používat ochranné brýle odpovídající světelnému spektru lampy.

Neléčenou pokožku v okolí ložiska není potřebné během ozařování chránit.

Reakce ložisek se má posoudit tři měsíce po léčbě.

#### Děti a dospívající

Neexistují žádné zkušenosti s léčbou pacientů mladších 18 let.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na materiál náplasti.

Předchozí neúspěšná fotodynamická léčba přípravky s obsahem kyseliny 5-aminolevulové.

Porfyrie.

Známé fotodermatózy s různým patologickým původem a frekvencí, např. metabolické poruchy, jako je aminoacidurie, idiopatické či imunologické poruchy, např. polymorfní reakce na světlo, genetické poruchy, např. xeroderma pigmentosum, a onemocnění vyvolaná nebo zhoršující se působením slunečního světla, např. lupus erythematosus nebo pemphigus erythematosus.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Alacare se nedoporučuje používat k léčbě těhotných žen, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.6).

Nejsou zkušenosti s použitím přípravku Alacare k léčbě závažné aktinické keratózy (velmi tlustá, červená, šupinatá, ztvrdlá ložiska).

Nejsou zkušenosti s léčbou ložisek AK u pacientů s tmavě hnědou nebo černou pokožkou (typ kožní senzitivity V nebo VI dle Fitzpatricka).

Před léčbou musí být ukončen jakýkoli typ UV terapie. V rámci obecných opatření je třeba zabránit expozici oblastí léčených ložisek a okolní kůže slunečnímu světlu po dobu přibližně 48 hodin po léčbě.

Úspěch i hodnocení léčby může narušit, pokud jsou léčené oblasti postiženy přítomnými kožními chorobami (zánět kůže, lokalizovaná infekce, psoriáza, ekzém a benigní nebo maligní kožní nádory) či pokud je na nich tetování. S těmito situacemi nejsou zkušenosti.

Současné užívání léčivých přípravků se známým fototoxickým nebo fotoalergickým potenciálem, jako jsou třezalka tečkovaná, griseofulvin, thiazidová diuretika, deriváty sulfonfylmočoviny, fenothiaziny, sulfonamidy, chinolony a tetracykliny, může zvyšovat fototoxickou reakci na fotodynamickou terapii. Je třeba zabránit současnému používání s dalšími léčivými přípravky pro místní použití.

Přípravek Alacare nesmí přijít do přímého kontaktu s okem.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Žádné adekvátní údaje o použití kyseliny 5-aminolevulové u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nejsou dostatečné pro posouzení účinků tohoto přípravku v souvislosti s těhotenstvím, vývojem embrya či plodu, průběhem porodu a postnatálním vývojem (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Alacare se nesmí během těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné.

#### Kojení

Není známo, zda se kyselina 5-aminolevulová vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování kyseliny 5-aminolevulové do mléka zvířat nebylo zkoumáno. Po aplikaci přípravku Alacare se má kojení přerušit na 48 hodin.

#### Fertilita

Žádné údaje o vlivu kyseliny 5-aminolevulové na fertilitu nejsou k dispozici.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné.

## 4.8 Nežádoucí účinky

- a) Téměř u všech pacientů (99 %) se vyskytují nežádoucí účinky lokalizované v léčeném místě (lokální reakce), které lze připsat toxickým účinkům fotodynamické terapie (fototoxicita). Během aplikace přípravku Alacare a před ozářením léčeného místa dochází u 33 % pacientů k lokální reakci, nejčastěji ke svědění, pálení a erytému. Nejčastěji hlášenými lokálními reakcemi během ozařování jsou erytém, pálení a bolest. Tyto příznaky jsou obvykle mírné až střední intenzity a u 1 % pacientů vyžadují předčasné ukončení ozařování. Zmírnění uvedených příznaků lze dosáhnout ochlazením léčeného místa. Nejčastějšími lokálními reakcemi po léčbě jsou svědění, erytém, strupovitost a kožní exfoliace, přičemž i tyto jsou většinou mírné až střední intenzity a přetrvávají 1 až 2 týdny, výjimečně déle. Častým (< 10 %) nežádoucím účinkem, který nesouvisí s léčeným místem, je bolest hlavy.
- b) Incidence nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Alacare je uvedena níže v tabulce. Nežádoucí účinky jsou hlášeny podle tříd orgánových systémů podle MedDRA a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA      | Frekvence   | Nežádoucí účinek   |
|--|-------------|--|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  | Velmi časté | Erytém, exfoliace*, podráždění, bolest, svědění, strup   |
|  | Časté       | Krvácení*, deskvamace*, výtok*, diskomfort, eroze*, hyper-/hypopigmentace*, edém*, reakce*, otok*, puchýřky* |
|  | Méně časté  | Popálenina*, změna barvy*, exkoriace*, zánět*, vřed*   |
| Poruchy nervového systému                  | Časté       | Bolest hlavy   |
| Infekce a infestace                        | Časté       | Pustuly v místě aplikace*  |
|  | Méně časté  | Pyodermie, infekce v místě aplikace*   |
| Psychiatrické poruchy                      | Méně časté  | Citové rozrušení   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté  | Epistaxe   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | Méně časté  | Kožní diskolorace  |
| Vyšetření                                  | Méně časté  | Zvýšené hladiny alaninaminotransferázy   |

\*Reakce v místě aplikace, které se vyskytly pouze v průběhu léčby a/nebo po léčbě, jejíž součástí bylo ozařování.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Žádný případ předávkování nebyl hlášen. Reakce v léčeném místě však mohou být intenzivnější, pokud se náplasti Alacare aplikují po dobu výrazně přesahující 4 hodiny anebo pokud je použita výrazně vyšší světelná dávka než doporučená dávka 37 J/cm<sup>2</sup>.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### Farmakoterapeutická skupina:

Senzitizéry používané při fotodynamické terapii/radioterapii, ATC kód: L01XD04

#### Mechanismus účinku:

Po místní aplikaci kyseliny 5-aminolevulové se její metabolit protoporfyrin IX (PPIX) akumuluje intracelulárně v léčeném ložisku aktinické keratózy. Intracelulární PPIX je fotoaktivní fluoreskující sloučenina, po jejíž aktivaci světlem za přítomnosti kyslíku dochází k tvorbě singletového kyslíku, který způsobuje poškození buněčných kompartmentů v cílových buňkách vystavených působení světla, zejména mitochondrií.

V klinické studii u 12 pacientů s aktinickou keratózou s malými až středně velkými ložisky AK na pokožce hlavy a/nebo obličeji byla specifická fluorescence PPIX vyvolaná přípravkem Alacare vyšší v ložiscích AK než v normální kůži a zvyšovala se s délkou působení přípravku Alacare. Nicméně prodloužení intervalu aplikace nad 4 hodiny nevedlo k vyšší fluorescenci PPIX bezprostředně po odstranění náplasti. Fluorescence dosáhla maxima 6 hodin po odstranění náplasti a nevrátila se na výchozí hodnotu po dobu až 48 hodin po odstranění náplasti.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Alacare byla studována ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie č. 1, která byla pro pozorovatele zaslepená, bylo zařazeno 107 pacientů a doba následného sledování byla 6, 9 a 12 měsíců. Všichni pacienti měli minimálně 3 malá až středně velká ložiska aktinické keratózy na pokožce hlavy a/nebo obličeji. Přípravek Alacare byl na ložiska AK aplikován po dobu 4 hodin bez předchozí přípravy ložiska, načež byla ložiska ozářena červeným světlem při  $\lambda 630 \pm 3 \text{ nm}$  ( $37 \text{ J/cm}^2$ ).

Ve studii č. 2, do které bylo zařazeno 349 pacientů, byla PDT při použití přípravku Alacare ve stejném režimu, jaký je popsán výše, srovnávána s kryochirurgií a placebovou PDT. Léčba přípravkem Alacare a léčba placebem byly pro pozorovatele zaslepené, kryochirurgie byla nezaslepená.

**Tabulka 2. Výsledky hlavních klinických studií**

| Studie                        | 1       |         | 2       |         |               |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Léčba                         | Placebo | Alacare | Placebo | Alacare | Kryochirurgie |
| N                             | 33      | 66      | 48      | 144     | 139           |
| Reagující pacient v týdnu 12* | 6 %     | 62 %    | 15 %    | 64 %    | 53 %          |
| Pacient bez rekurence         |         |         |         |         |               |
| 6 měsíců                      | 0 %     | 75 %    | 86 %    | 87 %    | 84 %          |
| 9 měsíců                      |         | 60 %    | 86 %    | 78 %    | 75 %          |
| 12 měsíců                     |         | 52 %    | 86 %    | 73 %    | 71 %          |

\*Definovaný jako pacient s úplným vymizením všech ložisek

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje z klinické studie u pacientů s lehkou až středně těžkou aktinickou keratózou na pokožce hlavy a/nebo obličeji, kterým bylo po dobu 4 hodin aplikováno 8 náplastí Alacare, vykazovaly výchozí korigovanou koncentraci  $C_{\max}$  19,707  $\mu\text{g/l}$  a hodnotu  $\text{AUC}_{0-24}$  na úrovni 137,627  $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$  systémové exogenní kyseliny 5-aminolevulové. Hodnoty  $T_{\max}$  byly dosaženy po 4 hodinách. Vylučování 5-ALA močí během prvních 12 hodin po aplikaci bylo nízké. Maximální míra vylučování byla 2,06 % celkové dávky, střední hodnota byla 1,39 %.

PPIX nebyl zjištěn v žádném ze vzorků plasmy.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie všeobecné toxicity a studie genotoxicity za přítomnosti fotoaktivace nebo při její absenci neodhalily potenciální riziko pro člověka. S kyselinou 5-aminolevulovou nebyly provedeny konvenční studie kancerogenity. Studie udávané v literatuře neodhalují kancerogenní potenciál. Studie týkající se vývoje embrya a plodu neodhaluje škodlivý účinek. Jiné studie týkající se reprodukční funkce nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Náplasti: Adhezivní akrylátový kopolymer 387-2052

Krycí vrstva: Polyesterová vrstevnatá fólie

Ochranná folie: Silikonizovaná pegoterátová fólie, která se před použitím odstraní.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Po otevření uchovávejte náplast v sáčku.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

4 léčivé náplasti uzavřené v ochranném sáčku složeném ze čtyř vrstev: papír (vnější vrstva), LDPE, hliník, ethylenový kopolymer (vnitřní vrstva).

Balení obsahuje 4 nebo 8 léčivých náplastí (v 1 nebo 2 ochranných sáčcích) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Použitá náplast se po odstranění má složit na polovinu adhezivní stranou dovnitř, tak aby adhezivum nezůstalo odkryté, a poté bezpečně zlikvidovat.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

photonamic GmbH & Co. KG

Eggerstedter Weg 12

25421 Pinneberg

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

46/181/14-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. 05. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 7. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 4. 2021