

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alacare 8 mg pleister voor cutaan gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor cutaan gebruik van 4 cm² bevat 8 mg 5-aminolevulinezuur (als hydrochloride), 2 mg per cm².

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor cutaan gebruik.

Elke pleister is 4 cm² groot, is vierkant met afgeronde hoeken en bestaat uit een huidkleurige rugzijde en een zelfklevend basiselement, bedekt met een beschermstrook die wordt verwijderd vóór gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van milde tot matig ernstige actinische keratoses (AK) in het gelaat en op de hoofdhuid (onbehaarde gebieden).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alacare mag alleen toegediend worden in het bijzijn van een arts, een verpleegkundige of een andere zorgverlener die ervaren is in het gebruik van fotodynamische therapie (FDT).

Volwassenen (inclusief ouderen)

Om AK te behandelen met 1 sessie fotodynamische therapie (FDT), breng maximaal acht Alacare pleisters aan op acht verschillende laesies bij de patiënt binnen een enkele behandelsessie. Als de Alacare pleister niet correct blijft plakken aan de laesies, kan dit worden opgelost met een kleefpleister. De pleister moet de laesie volledig bedekken.

Verwijder de Alacare pleister(s) na vier uur en stel de laesie(s) bloot aan rood licht met behulp van een smalle lichtbundel met een spectrum van 630 ± 3 nm en een totale lichtdosis van 37 J/cm² aan de oppervlakte van de laesies. Gebruik alleen lampen met een CE markering, uitgerust met de nodige filters en/of reflecterende spiegels om de blootstelling aan hitte, blauw licht en UV-straling te minimaliseren. Het is belangrijk dat de correcte lichtdosis wordt toegediend. De lichtdosis wordt bepaald door factoren zoals de grootte van het lichtveld, de afstand tussen de lamp en het huidoppervlak en de belichtingstijd. Deze factoren zijn afhankelijk van het type lamp en de lamp moet gebruikt worden zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing. De patiënt en degene die de behandeling uitvoert, moeten zich houden aan de veiligheidsinstructies die bij de lichtbron worden geleverd. Tijdens de belichting moeten de patiënt en degene die de behandeling uitvoert een beschermende bril dragen die correspondeert met het lichtspectrum van de lamp.

Onbehandelde huid rondom de laesie hoeft niet beschermd te worden tijdens de belichting.

De reactie van de laesies op de behandeling moet na drie maanden worden beoordeeld.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen ervaring met het behandelen van patiënten jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor het materiaal waarvan de pleister gemaakt is.
Geen reactie op eerdere FDT-behandelingen met preparaten die 5-aminolevulinezuur bevatten.
Porfyrie.

Gekende fotodermatose van veranderende pathologie en frequentie, bijvoorbeeld:
stofwisselingsaandoeningen zoals aminoacidurie, idiopathische of immunologische aandoeningen zoals
polymorfe lichtreactie, erfelijke aandoeningen zoals xeroderma pigmentosum en ziektes die versneld of
verergerd worden door blootstelling aan zonlicht zoals lupus erythematoses of pemphigus erythematoses.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alacare wordt niet aanbevolen voor de behandeling van zwangere vrouwen tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.6).

Er is geen ervaring met het behandelen van ernstige actinische keratoses (zeer dikke, rode, schilferige, verharde AK-laesies) met Alacare.

Er is geen ervaring met het behandelen van AK-laesies bij patiënten met een donkerbruine of zwarte huidskleur (huidtype V of VI op de schaal van Fitzpatrick).

Voorafgaand aan de behandeling moet elke UV-therapie worden beëindigd. Als algemene voorzorgsmaatregel moet gedurende ongeveer 48 uur na de behandeling blootstelling aan de zon van de behandelde laesies en omliggende huid worden vermeden.

Het slagen en beoordelen van de behandeling kan worden belemmerd als in het behandelde gebied sprake is van huidaandoeningen (huidontsteking, plaatselijke infectie, psoriasis, eczeem en goedaardige of kwaadaardige vormen van huidtumoren) of tatoeages. Er is geen ervaring met deze situaties.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met bekend fototoxisch of fotoallergisch potentieel zoals sint-janskruid, griseofulvine, thiazidediuretica, sulfonyleurea, fenothazines, sulfonamiden, quinolonen en tetracyclines kunnen de fototoxische reactie op fotodynamische therapie versterken. Gelijktijdig gebruik met andere topische geneesmiddelen moet vermeden worden.

Direct oogcontact met Alacare moet vermeden worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van 5-aminolevulinezuur bij zwangere vrouwen. Studies op dieren tonen onvoldoende aan wat het effect kan zijn op de zwangerschap, op de embryonale en foetale ontwikkeling, op de partus en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

Alacare mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of 5-aminolevulinezuur in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van 5-aminolevulinezuur is niet bestudeerd bij dieren. Borstvoeding dient te worden onderbroken gedurende 48 uur na applicatie van Alacare.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de invloed van 5-aminolevulinezuur op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

- a) Bijna alle patiënten (99%) ervaren bijwerkingen in het behandelde gebied (plaatselijke reacties) die zijn toe te schrijven aan de toxische effecten van FDT (fototoxiciteit). Bij het aanbrengen van

Alacare en vóór de belichting van het behandelde gebied, vertoont 33% van de patiënten plaatselijke reacties, vooral pruritus, branderigheid en erytheem. Tijdens de belichting zijn erytheem, branderigheid en pijn de meest gemelde plaatselijke reacties. De symptomen zijn meestal licht tot matig ernstig en vereisen bij 1% van de patiënten een vroegtijdige stopzetting van de belichting. Het afkoelen van het behandelde gebied kan deze symptomen verzachten. Na de behandeling zijn pruritus, erytheem, korstvorming en afschilfering de meest frequente lokale reacties. Deze zijn eveneens meestal mild tot matig ernstig en houden 1 à 2 weken aan, of in zeldzame gevallen langer. Een vaak voorkomende (<10%) bijwerking niet gerelateerd aan de plaats van behandeling is hoofdpijn.

- b) De incidentie van bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met Alacare wordt beschreven in de onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gegroepeerd volgens MedDRA-systeem-/orgaanklassen en frequentie. De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Erytheem, exfoliatie*, irritatie, pijn, pruritus, korstvorming
	Vaak	Bloeding*, desquamatie*, afscheiding*, ongemak, erosie*, hyper-/hypopigmentatie*, oedeem*, reactie*, zwelling*, blaasjes*
	Soms	Branderigheid*, verkleuring*, excoriatie*, ontsteking*, zweren*
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Pustels op de toedieningsplaats*
	Soms	Pyodermie, ontsteking van de toedieningsplaats*
Psychische stoornissen	Soms	Emotioneel leed
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Epistaxis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huidverkleuring
Onderzoeken	Soms	Verhoogd alanine-aminotransferase

* Reacties in het behandelingsgebied die alleen voorkwamen tijdens en/of na behandeling en belichting.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen melding gemaakt van overdosering. Toch kunnen reacties op de toedieningsplaats meer uitgesproken zijn als de Alacare pleisters veel langer dan 4 uur aangebracht blijven of als er wordt geopteerd voor een veel hogere lichtdosis dan de aangeraden 37 J/cm².

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Sensibilatoren gebruikt in fotodynamische-/bestralingstherapie, ATC-code: L01XD04

Werkingsmechanisme

Na topische toediening van 5-aminolevulinezuur, hoopt zijn metaboolieet protoporfyrine IX (PPIX) zich intracellulair op in de behandelde AK-laesie. Het intracellulaire PPIX is een fotoactieve, fluorescente verbinding en, door lichtactivatie in aanwezigheid van zuurstof, wordt singlet zuurstof gevormd die beschadiging van de cellulaire compartimenten van de aan het licht blootgestelde doelwitcellen veroorzaakt, met name de mitochondriën.

Bij een klinische proef bij 12 AK-patiënten met milde tot matig ernstige AK-laesies aan het hoofd en/of in het gezicht, was de PPIX-specifieke fluorescentie die werd opgewekt door Alacare, hoger in de AK-laesies dan in de gewone huid en steeg bij langere blootstelling aan Alacare. Een verlenging van het toedieningsinterval langer dan 4 uur resulteerde echter niet in een hogere PPIX-fluorescentie net na het verwijderen van de pleister. De fluorescentie bereikte zijn hoogste niveau 6 uur na het verwijderen van de pleister en bereikte pas 48 uur na de verwijdering weer zijn basiswaarde.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Alacare werd bestudeerd in twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studies. Studie 1 was waarnemer geblindeerd en telde 107 patiënten en had een opvolgduur van 6, 9 en 12 maanden. Alle patiënten hadden minimaal 3 milde tot matig ernstige AK-laesies aan het hoofd en/of in het gezicht. Alacare werd aangebracht op de AK-laesies gedurende 4 uur zonder voorbereiding van de laesie, waarna ze werden belicht met rood licht aan $\lambda 630 \pm 3$ nm (37 J/cm²).

In studie 2 die 349 patiënten telde, werd FDT met gebruik van Alacare op dezelfde manier toegepast als hierboven beschreven en vergeleken met cryochirurgie en placebo-FDT. De behandelingen met Alacare en placebo waren waarnemer geblindeerd, terwijl voor cryochirurgie de waarnemer niet geblindeerd was.

Tabel 2. Resultaten van de belangrijkste klinische studies

Studie	1		2		Cryochirurgie
	Placebo	Alacare	Placebo	Alacare	
Behandeling	Placebo	Alacare	Placebo	Alacare	Cryochirurgie
N	33	66	48	144	139
Resultaat bij week 12*	6%	62%	15%	64%	53%
Zonder herhaling, per patiënt					
6 maanden	0%	75%	86%	87%	84%
9 maanden		60%	86%	78%	75%
12 maanden		52%	86%	73%	71%

* Gedefinieerd als volledige verdwijning van alle laesies

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische gegevens van een klinisch onderzoek bij patiënten met milde tot matig ernstige actinische keratoses op het hoofd en/of in het gezicht die 8 Alacare pleisters droegen gedurende 4 uur, toonden een voor de referentiewaarde gecorrigeerde C_{max} van 19,707 $\mu\text{g/l}$ en een AUC_{0-24} van 137,627 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ systemisch, exogeen 5-aminolevulinezuur. T_{max} werd opgetekend na 4 uur. De hoeveelheid 5-aminolevulinezuur dat uitgescheiden werd in de urine tijdens de eerste 12 uur na de aanbrenging was laag. De maximale uitscheiding bedroeg 2,06% van de totale dosis, de mediaan was 1,39%.

Er werd geen PPIX gedetecteerd in de plasmamonsters.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies betreffende algemene toxiciteit en studies betreffende genotoxiciteit in aan- of afwezigheid van fotoactivatie tonen geen potentiële risico's aan voor mensen. Er werden geen conventionele carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met 5-aminolevulinezuur. Studies in de literatuur duiden niet op potentiële carcinogeniteit. Een studie betreffende de embryofoetale ontwikkeling wijst niet op nadelige effecten. Andere studies van de voortplantingsfunctie zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pleisters: acrylisch drukgevoelig kleefmiddel
Rugzijde: gepigmenteerd polyetyleen en polyester bedekt met een laag aluminiumdamp
Beschermsstrook (polyethyleentereftalaatfolie) die verwijderd moet worden vóór de aanbrenging

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Na opening de pleister in het zakje bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 pleisters voor cutaan gebruik, verpakt in beschermende zakjes bestaande uit 4 lagen: papier (buitenste laag), lagedichtheidpolyethyleen, aluminium, ethyleen-copolymeer (binnenste laag).
Verpakkingen van 4 of 8 pleisters voor cutaan gebruik (1 of 2 beschermende zakje(s)) in een kartonnen doosje.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na verwijdering moet de gebruikte pleister in tweeën geplooid worden, met de kleefzijde naar binnen zodat het kleefmiddel niet blootgesteld wordt, en dient dan veilig weggegooid te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

photonamic GmbH & Co. KG
Eggerstedter Weg 12
25421 Pinneberg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113539

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2014

Datum van laatste verlenging: 6 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1: 13 januari 2023