**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Alacare 8 mg liečivá náplasť

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá liečivá náplasť s veľkosťou plochy 4 cm2 obsahuje 8 mg kyseliny 5-aminolevulovej (vo forme hydrochloridu), t. j. 2 mg/cm2. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Liečivá náplasť.

Každá náplasť má veľkosť 4 cm2 v tvare štvorca so zaoblenými rohmi, skladá sa z vonkajšej krycej fólie pleťovej farby a samolepiacej matrice s ochranným filmom, ktorý sa pred použitím odstráni.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba miernych až stredne ťažkých lézií aktinickej keratózy (AK) na tvári a pokožke hlavy (na plochách, ktoré nie sú pokryté vlasmi).

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Alacare je možné podávať len pod dohľadom lekára, zdravotnej sestry alebo iných zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú skúsenosti s fotodynamickou terapiou.

Dospelí (vrátane starších pacientov)

Na liečbu AK s jedným ošetrením fotodynamickou terapiou (PDT) aplikujte maximálne osem náplastí Alacare použitých na ôsmich rozličných léziách pacientov pri jednom terapeutickom ošetrení. Ak náplasť Alacare správne nepriľne k léziám, môže sa pripevniť adhezívnou páskou. Náplasť má úplne prekrývať léziu.

Náplasť (náplasti) Alacare po štyroch hodinách odstráňte a léziu (lézie) vystavte svetlu v červenej oblasti spektra v pásme 630 ± 3 nm s celkovou dávkou 37 J/cm2 pri povrchu lézie. Používať sa môžu len lampy s označením CE, vybavené nevyhnutnými filtrami a/alebo reflexnými zrkadlami na minimalizáciu vystavenia teplu, modrému svetlu a UV žiareniu. Dôležité je zabezpečiť, aby sa podala správna dávka svetla. Svetelná dávka je určená faktormi, akými sú veľkosť svetelného poľa, vzdialenosť medzi lampou a povrchom kože, ako i iluminačným časom. Tieto faktory sa môžu meniť podľa typu lampy, pričom lampu je potrebné používať v súlade s príručkou pre používateľa. Pacient a operátor musia dodržiavať bezpečnostné predpisy, ktoré sa dodávajú spolu so svetelným zdrojom. Pacient a operátor musia počas iluminácie používať ochranné okuliare, ktoré zodpovedajú svetelnému spektru lampy.

Zdravú neliečenú kožu v okolí lézie nie je potrebné chrániť počas iluminácie.

Odpoveď na liečbu lézie je potrebné zhodnotiť po troch mesiacoch.

Deti a dospievajúci

S liečbou pacientov mladších než 18 rokov nie sú žiadne skúsenosti.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo materiál náplasti.

Žiadna odpoveď na predošlú PDT s liekmi obsahujúcimi kyselinu 5-aminolevulovú.

Porfýria.

Známe fotodermatózy rozličného patologického pôvodu a výskytu, napr. metabolické ochorenia, medzi ktoré patrí aminoacidúria, idiopatické alebo imunologické poruchy, medzi ktoré patrí polymorfná rekcia na svetlo, genetické poruchy, medzi ktoré patrí pigmentózna xerodermia a ochorenia, ktorých priebeh je vyvolaný alebo sa zhoršuje v dôsledku pôsobenia slnečného svetla, medzi ktoré patrí lupus erythematosus alebo pemphigus erythematosus.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Alacare sa neodporúča podávať v rámci liečby u gravidných žien, pokiaľ to nie je preukázateľne nevyhnutné (pozri časť 4.6).

S liečbou ťažkých foriem aktinickej keratózy (veľmi hrubé, červené, šupinovité indurované lézie AK) Alacare nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti.

S liečbou lézií AK u pacientov s tmavohnedou alebo čiernou farbou pleti (kožný fototyp V alebo VI podľa Fitzpatricka) nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti.

Akákoľvek UV terapia sa musí ukončiť pred začiatkom liečby. V rámci všeobecnej prevencie sa ošetrované miesta lézií a okolitá koža približne 48 hodín po ošetrení nemajú vystavovať slnečnému svetlu.

Úspešnosť a hodnotenie liečby môže byť sťažené, ak je ošetrovaná oblasť postihnutá kožnými
chorobami (zápal kože, lokalizovaná infekcia, psoriáza, ekzém a benígne alebo malígne kožné
karcinómy) alebo tetovaním. V prípade týchto situácií nie sú k dispozícii nijaké skúsenosti.

Súčasné používanie liekov so známym fototoxickým alebo fotoalergickým potenciálom, medzi ktoré patrí ľubovník bodkovaný, grizeofulvín, tiazidové diuretiká, deriváty sulfonylurey, fenotiazíny, sulfónamidy, chinolóny a tetracyklíny môže zosilniť fototoxickú reakciu na fotodynamickú liečbu. Súčasnému používaniu lieku s inými lokálnymi liekmi je potrebné zabrániť.

Alacare nesmie prísť do priameho kontaktu s okom.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii príslušné údaje o použití kyseliny 5-aminolevulovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity nie sú dostatočné z hľadiska účinku na graviditu, vývoj embrya a plodu, pôrodu a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Alacare sa neodporúča používať počas gravidity, pokiaľ to nie je preukázateľne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa kyselina 5-aminolevulová vylučuje materského mlieka u ľudí. Vylučovanie kyseliny 5-aminolevulovej sa u zvierat nesledovalo. Dojčenie je potrebné prerušiť na 48 hodín po aplikácii Alacare.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve kyseliny 5-aminolevulovej na fertilitu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

* 1. **Nežiaduce účinky**
1. Takmer u všetkých pacientov (99 %) došlo k nežiaducim reakciám, ktoré sa lokalizovali na liečenom mieste (lokálne reakcie) a ktoré možno pripísať toxickým účinkom fotodynamickej terapie (fototoxicite). Počas aplikácie Alacare a pred ilumináciou liečeného miesta sa u 33 % pacientov vyskytujú lokálne reakcie, najčastejšie pruritus, pálenie a erytém. Erytém, pálenie a bolesť počas iluminácie predstavujú najčastejšie hlásené lokálne reakcie. Tieto symptómy sú zvyčajne mierneho alebo stredne ťažkého charakteru, pričom u 1 % pacientov vyžadujú predčasné ukončenie iluminácie. Chladenie liečeného miesta môže tieto symptómy zmierniť. Pruritus, erytém, chrastavenie a olupovanie kože po terapii sú najčastejšími lokálnymi reakciami, ktoré sú taktiež mierneho alebo stredne ťažkého charakteru a pretrvávajú 1 až 2 týždne, niekedy i dlhšie.

Častou (< 10 %) nežiaducou reakciou, ktorá sa netýka liečeného miesta, je bolesť hlavy.

1. Výskyt nežiaducich reakcií u pacientov, ktorým sa podáva Alacare popisuje dole uvedená tabuľka. Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie výskytu. Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Orgánové triedy MedDRA | Frekvencia | Nežiaduci účinok |
| Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Erytém, exfoliácia\*, podráždenie, bolesť, pruritus, chrasta  |
| Časté | Krvácanie\*, deskvamácia\*, mokvanie\*, diskomfort, erózia\*, hyper-/hypopigmentácia\*, edém\*, reakcia\*, opuch\*, pľuzgieriky\* |
| Menej časté | Pocit pálenia\*, zmena sfarbenia\*, exkoriácia\*, zápal\*, vred\* |
| Poruchy nervového systému | Časté | Bolesť hlavy |
| Infekcie a nákazy | Časté | Pustulárna vyrážka v mieste aplikácie \* |
| Menej časté | Pyodermia, infekcia v mieste aplikácie \* |
| Psychické poruchy | Menej časté | Citová rozrušenosť |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Menej časté | Krvácanie z nosa |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Menej časté | Zmena sfarbenia kože |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Menej časté | Zvýšené hodnoty alanín aminotransferázy  |

\*Reakcie v mieste aplikácie, ktoré sa vyskytli len počas a/alebo po ošetrení, ktorého súčasťou bola iluminácia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Reakcie na mieste liečby však môžu byť zvýraznené, ak sa náplasti Alacare aplikujú oveľa dlhšie než 4 hodiny a ak sa zvolí oveľa vyššia dávka svetla, než je odporúčaných 37 J/cm2.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina:

Liečivá používané pri fotodynamickej/radiačnej terapii, ATC kód: L01XD04

Mechanizmus účinku:

Po lokálnej aplikácii kyseliny 5-aminolevulovej sa jej metabolit protoporfyrín IX (PPIX) akumuluje intracelulárne v mieste lézie AK. Intracelulárny PPIX je fotoaktívna fluoreskujúca zlúčenina, ktorá po aktivácii svetlom v prítomnosti kyslíka vyvoláva tvorbu singletového kyslíka. Singletový kyslík spôsobuje poškodenie bunkových kompartmentov v cieľových bunkách, ktoré sú vystavené pôsobeniu svetla, najmä mitochondrií.

V klinickej štúdii sledujúcej 12 pacientov s AK s miernymi až stredne ťažkými léziami AK v oblasti hlavy a/alebo tváre bola špecifická fluorescencia PPIX vyvolaná Alacare v ložiskách AK vyššia než v normálnej koži a zvyšovala sa s dĺžkou pôsobenia Alacare. Avšak predĺženie intervalu pôsobenia nad 4 hodiny neviedlo k vyššej fluorescencii PPIX bezprostredne po odstránení náplasti. Fluorescencia dosiahla svoje maximum 6 hodín po odstránení náplasti, pričom na východiskovú hodnotu sa vrátila až 48 hodín po odstránení náplasti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Účinnosť Alacare sa sledovala v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách. Štúdia č. 1, ktorá bola zaslepená pre pozorovateľov, mala zaradených 107 pacientov a obdobie ďalšieho sledovania bolo 6, 9 a 12 mesiacov. Všetci pacienti mali minimálne 3 malé až stredne veľké lézie AK na pokožke hlavy a/alebo na tvári. Alacare sa aplikovala na lézie AK v trvaní 4 hodín bez predchádzajúcej prípravy lézie, následne sa lézie ožiarili červeným svetlom s vlnovou dĺžkou λ 630 ± 3 nm (37 J/cm2).

Do štúdie č. 2 bolo zaradených 349 pacientov, v rámci PDT sa aplikovala Alacare v rovnakom režime, ako je popísané vyššie, pričom táto terapia sa porovnávala s kryochirurgiou a placebovou PDT. Liečba Alacarea placebom boli pre pozorovateľa zaslepené, pri kryochirurgii sa zaslepenie neuplatňovalo.

***Tabuľka 2.*** *Výsledky hlavných klinických štúdií*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Štúdia** | **1** |  | **2** |  |  |
| Liečba | Placebo | Alacare | Placebo | Alacare | Kryochirurgia |
| N | 33 | 66 | 48 | 144 | 139 |
| Pacienti reagujúci v 12. týždni \* | 6 % | 62 % | 15 % | 64 % | 53 % |
| Bez rekurencie u pacienta počas 6 mesiacov 9 mesiacov12 mesiacov | 0 % | 75 %60 %52 % | 86 %86 %86 % | 87 %78 %73 % | 84 %75 %71 % |

*\*Definovaný ako pacient s úplným vymiznutím všetkých lézií*

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické údaje z klinickej štúdie u pacientov s miernou a stredne ťažkou formou aktinickej keratózy v oblasti hlavy a/alebo tváre, u ktorých sa aplikovalo 8 náplastí Alacare v trvaní 4 hodín, ukazovali hodnoty Cmax 19,707 µg/l a AUC0-24  137,627 µg\*h/l korigované na východiskovú hodnotu pri aplikácii exogénnej kyseliny 5-aminolevulovej. Hodnota Tmax bola 4 hodiny. Vylučovanie 5-ALA močom počas prvých 12 hodín po aplikácii bolo nízke. Maximálna miera exkrécie dosahovala hodnoty 2,06 % celkovej dávky, pričom medián bol 1,39 %.

PPIX sa nezistil v žiadnej zo vzoriek plazmy.

#### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie všeobecnej toxicity a štúdie genotoxicity za prítomnosti fotoaktivácie alebo pri jej absencii neodhalili potenciálne riziko pre človeka. S kyselinou 5-aminolevulovou neboli vykonané žiadne konvenčné štúdie karcinogenity. Štúdie uvádzané v literatúre neodhaľujú žiadny karcinogénny potenciál. Štúdie týkajúce sa vývoja embrya a plodu nepreukazujú žiaden škodlivý účinok. Ostatné štúdie týkajúce sa reprodukčnej funkcie sa nevykonali.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Náplasti: Akrylátové adhezívum citlivé na tlak

Krycia vrstva: Pigmentovaný polyetylén a hliníkom obalený polyester

Ochranný film: (polyetyléntereftalátový film), ktorý sa pred použitím odstráni

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po prvom otvorení je čas použiteľnosti 3 mesiace.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Po otvorení uchovávajte náplasť vo vrecúšku.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

4 liečivé náplasti uzavreté v ochranných vrecúškach, ktoré sa skladajú zo 4 vrstiev: papier (vonkajšia vrstva), LDPE polyetylén, hliník, etylénový kopolymér (vnútorná vrstva).

Balenie obsahuje 4 alebo 8 liečivých náplastí (v 1 alebo 2 ochranných vrecúškach) v kartónovej škatuľke.

Na trhu nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Použitá náplasť sa po odstránení musí zložiť na polovicu adhezívnou stranou dovnútra tak, aby adhezívum neostalo odhalené a následne sa bezpečne zlikviduje.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

photonamic GmbH & Co. KG

Eggerstedter Weg 12

25421 Pinneberg

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0255/14-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18.08.2014

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2020