ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alacare® 8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes 4 cm² große Pflaster enthält 8 mg 5-Amino-4-oxopentansäure.
Das entspricht 2 mg pro cm².

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Wirkstoffhaltiges Pflaster.
Jedes Pflaster ist 4 cm² groß, quadratisch mit abgerundeten Ecken und besteht aus einer hautfarbenen Trägerfolie und einer selbstklebenden Matrix, die mit einer Schutzfolie bedeckt ist, die vor der Anwendung zu entfernen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Einmalige Behandlung von leichten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht und auf der Kopfhaut (unbehaarte Bereiche) mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)
Zur Behandlung von AK mit einer Sitzung photodynamischer Therapie (PDT) können dem Patienten bis zu sechs Alacare-Pflaster auf sechs verschiedene Läsionen in einer Therapie-Sitzung appliziert werden. Wenn das Alacare-Pflaster nicht richtig auf den Läsionen haftet, kann es mit einem Klebestreifen fixiert werden.
Nach vier Stunden wird das/werden die Alacare-Pflaster entfernt und die Läsion(en) mit Rotlicht aus einer Schmalband-Lichtquelle mit Spektrum von 630 ± 3 nm und einer Gesamtlichtdosis von 37 J/cm² auf der Oberfläche der Läsion(en) bestrahlt. Es dürfen nur Lampen mit dem CE-Prüfsiegel verwendet werden, die mit den notwendigen Filtern und/oder Reflexionsspiegeln zur Minimierung von Wärme-, Blaulicht- und UV-Einstrahlung ausgestattet sind. Es ist wichtig darauf zu achten, dass die richtige Lichtdosis verabreicht wird. Die Lichtdosis wird durch Faktoren wie Größe des Lichtfeldes, Abstand zwischen Lampe und Hautoberfläche und Bestrahlungsdauer bestimmt. Diese Faktoren variieren bei verschiedenen Lampentypen, die Lampen müssen gemäß der Gebrauchsanleitung verwendet werden.
Patient wie medizinisches Personal müssen die mit der Lichtquelle gelieferten Sicherheitsvorschriften einhalten. Während der Lichtbehandlung müssen Patient und medizinisches Personal dem Lichtspektrum der Lampe entsprechende Schutzbrillen tragen.
Unbehandelte Haut, die die Läsion umgibt, muss während der Bestrahlung nicht geschützt werden.
Das Abheilen der Läsionen sollte nach drei Monaten beurteilt werden. Falls die mit Alacare behandelte Haut drei Monate nach einmaliger Therapie nicht frei von Läsionen ist, wenden Sie bitte alternative Therapien zum Entfernen der aktinischen Keratose an.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten unter 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Kein Ansprechen auf vorherige PDT mit 5-Amino-4-oxopentansäure-haltigen Präparaten.
Porphyrie.
Bekannte Photodermatosen unterschiedlicher Pathologie und Häufigkeit, z. B. Stoffwechselstörungen wie Aminoazidurie, idiopathische oder immunologische Störungen wie polymorphe Lichtreaktion, genetische Störungen wie Xeroderma pigmentosum sowie Erkrankungen, die durch Exposition gegenüber Sonnenlicht ausgelöst oder verschlimmert werden, wie Lupus erythematodes oder Pemphigus erythematosus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Alacare während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).
Sehr dicke, rote, schuppige, verhärtete AK-Läsionen sollten nicht mit Alacare behandelt werden.
Es liegen keine Erfahrungen zur Behandlung von AK-Läsionen bei Patienten mit dunkelbrauner oder schwarzer Hautfarbe vor (Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick).
Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Behandlung von AK-Läsionen mit Alacare vor.
Jegliche UV-Behandlung muss vor der Behandlung beendet werden. Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme müssen behandelte sowie umliegende Hautbereiche für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vor Sonnenlicht geschützt werden.
Direkter Kontakt von Alacare mit den Augen ist zu vermeiden.
Alacare darf nur von einem Mitglied des Pflegepersonals oder von anderem medizinischen Fachpersonal, das in der Anwendung photodynamischer Therapien geschult ist, im Beisein eines Arztes angewendet werden.

Der Erfolg und die Beurteilung der Behandlung können beeinträchtigt sein, wenn das behandelte Areal von Hautkrankheiten (Hautentzündung, Lokalinfektion, Psoriasis, Ekzem und benigne oder maligne Hauttumore) betroffen oder tätowiert ist. Es liegen keine Erfahrungen mit diesen Situationen vor.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial wie z. B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiaziddiuretika, Sulfonylharnstoffe, Phenothiazine, Sulfonamide, Chinolone und Tetrazykline kann die phototoxische Reaktion auf die photodynamische Therapie verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen topischen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Hypericin die durch die PDT induzierten phototoxischen Reaktionen verstärken kann, sollte eine Behandlung mit Hypericin-haltigen Produkten (Johanniskraut, *Hypericum perforatum*) zwei Wochen vor der PDT mit Alacare beendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von 5-Amino-4-oxopentansäure bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden

tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale und fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Alacare sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 5-Amino-4-oxopentansäure in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von 5-Amino-4-oxopentansäure wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Das Stillen sollte für 48 Stunden nach der Anwendung von Alacare unterbrochen werden

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

a) Bei nahezu allen Patienten (99 %) treten Nebenwirkungen an der Behandlungsstelle auf (lokale Reaktionen), die auf die toxischen Wirkungen der photodynamischen Therapie zurückzuführen sind (Phototoxizität). Während der Anwendung von Alacare und vor Bestrahlung der Behandlungsstelle zeigen
33 % der Patienten lokale Reaktionen, am häufigsten Pruritus, Brennen und Erythem. Während der Bestrahlung sind Erythem, Brennen und Schmerzen die am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen. Diese Symptome sind normalerweise leicht bis mäßig und erfordern bei 1 % der Patienten eine frühzeitige Beendigung der Bestrahlung. Diese Symptome können durch Kühlung der behandelten Bereiche gelindert werden. Nach der Behandlung sind Pruritus, Erythem, Krustenbildung und Hautabschälung die am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen. Diese sind ebenfalls meist leicht bis mäßig und halten für 1 bis 2 Wochen an, bisweilen auch länger.
Eine häufige (< 10 %) Nebenwirkung, die nicht die Behandlungsstelle betrifft, sind Kopfschmerzen.

b) Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Alacare und anschließender Bestrahlung behandelt werden, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Nebenwirkungen an der Behandlungsstelle (lokale Reaktionen)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig ≥ 1/10	Erythem, Hautabschälung, Irritationen, Schmerzen, Pruritus, Krustenbildung
	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Blutung, Abschuppung, Sekretion, störendes Hautgefühl, Erosion, Hyper-/Hypopigmentierung, Ödem, Hautreaktionen, Schwellung, Blasen
	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Brennen, Hautverfärbungen, Exkoriation, Entzündung, Geschwürbildung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Pusteln
	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Infektionen
Nebenwirkungen, die nicht die Behandlungsstelle betreffen		
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Kopfschmerzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Pyodermie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Seelische Anspannung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nasenbluten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Hautverfärbungen
Untersuchungen	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Erhöhte Alanin-Aminotransferase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Jedoch können Reaktionen an der Behandlungsstelle ausgeprägter sein, wenn Alacare-Pflaster länger als 4 Stunden appliziert werden oder eine deutlich höhere Lichtdosis als die empfohlenen 37 J/cm² ausgewählt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie, ATC-Code: L01XD04

Wirkmechanismus
Nach topischer Anwendung von 5-Amino-4-oxopentansäure sammelt sich Protoporphyrin IX (PPIX) intrazellulär in den behandelten Hautläsionen an. Das intrazelluläre PPIX ist eine photoaktive, fluoreszierende Verbindung, und bei Lichtaktivierung wird in Anwesenheit von Sauerstoff Singulett-Sauerstoff gebildet, der Zellkompartimente der lichtexponierten Zielzellen, insbesondere die Mitochondrien, schädigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alacare wurde in einer randomisierten beobachterverblindeten klinischen Studie mit 107 Patienten und einer Nachbeobachtungsdauer von 6, 9 und 12 Monaten untersucht, in der Alacare mit Placebo verglichen wurde. Alle Patienten hatten wenigstens 3 leichte bis mittelschwere AK-Läsionen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht. Alacare wurde ohne Vorbehandlung der AK-Läsionen für 4 Stunden auf die Läsionen aufgebracht. Diese wurden anschließend mit Rotlicht bei λ 630 ± 3 nm
(37 J/cm²) bestrahlt.
Die Auswertung des vollständigen klinischen Abheilens sowohl auf Basis der Läsionen als auch auf Basis der Patienten zeigte 12 Wochen nach der Behandlung, dass die einmalige photodynamische Behandlung mit Alacare statistisch signifikant wirksamer war als eine photodynamische Behandlung mit Placebo. Dieses Ergebnis wurde durch die Nachbeobachtungsphase gestützt, in der die Patienten alle 3 Monate (nach 6, 9 und 12 Monaten) untersucht wurden. In einer offenen randomisierten Studie mit 349 Patienten wurde die PDT mit Alacare nach dem gleichen Behandlungsschema wie oben beschrieben mit Kryochirurgie und PDT mit Placebo verglichen. In dieser Studie zeigte sich die PDT mit Alacare der Kryochirurgie nicht unterlegen. Nach
12 Wochen waren in der Gesamtgruppe 87 % der mit Alacare-PDT behandelten Läsionen abgeklungen, verglichen mit 77 % nach Kryochirurgie (Odds Ratio 1,86; 95 % KI [1,18, 2,93]) und 32 % nach PDT mit Placebo.
Die Unterschiede blieben während der gesamten Nachbeobachtung (nach
6, 9 und 12 Monaten) bestehen.
Das erneute Auftreten von abgeklungenen Läsionen 12 Monate nach der Behandlung betrug 12 % für PDT mit Alacare und 18 % für Kryochirurgie
(Odds Ratio 0,627; 95 % KI [0,461, 0,854]).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Daten einer klinischen Studie mit Patienten mit leichten bis mittelschweren aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht, denen 8 Alacare-Pflaster für 4 h appliziert wurden, zeigten eine baseline-korrigierte C_{max} von 16,4 µg/l und eine AUC_{0-24} von 101,4 µg*h/l für systemische, exogen zugeführte 5-Amino-4-oxopentansäure. T_{max} betrug 4 h. Die Ausscheidung von 5-Amino-4-oxopentansäure über den Urin in den ersten 12 Stunden nach der Anwendung war gering. Die maximale Ausscheidung betrug 2,06 % der Gesamtdosis, der Median betrug 1,39 %.
PPIX wurde in keiner der Plasmaproben gefunden.
In einer anderen klinischen Studie mit 12 AK-Patienten mit leichten bis mittelschweren AK-Läsionen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht konnte gezeigt werden, dass die Alacare-induzierte, für PPIX spezifische Fluoreszenz in den AK-Läsionen stärker war als in normaler Haut und dass sie mit zunehmender Dauer der Alacare-Exposition anstieg. Eine Applikationsdauer von mehr als 4 h erhöhte die PPIX-Fluoreszenz jedoch nicht weiter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur allgemeinen Toxizität und Studien zur Genotoxizität mit erfolgter oder nicht erfolgter Photoaktivierung weisen nicht auf potenzielle Risiken für den Menschen hin. Konventionelle Studien zur Karzinogenität wurden mit 5-Amino-4-oxopentansäure nicht

durchgeführt. Studien in der Literatur weisen nicht auf ein karzinogenes Potenzial hin.
Reproduktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Klebeschicht: druckempfindlicher Acrylklebstoff
Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-methylacrylat-co-acrylsäure-co-(2,3-epoxypropyl)methacrylat]

Trägerfolie: pigmentiertes Polyethylen, aluminiumbedampfter Polyester

Abziehbare Schutzfolie (Polyethylenterephthalatfilm), die vor der Anwendung zu entfernen ist.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch innerhalb von 3 Monaten verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nach Anbruch die Pflaster im Beutel aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 wirkstoffhaltige Pflaster, versiegelt in Schutzbeuteln bestehend aus
4 Schichten: Papier (äußere Schicht), Polyethylen LDPE, Aluminium,
Ethylen-Copolymer (innere Schicht).
Packungen zu 4 oder 8 Pflastern (1 oder 2 Schutzbeutel).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach dem Entfernen sollte das benutzte Pflaster mit der klebenden Seite nach innen in der Mitte gefaltet werden, damit die klebende Seite nicht freiliegt, und anschließend sicher entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

photonamic GmbH & Co. KG
Eggerstedter Weg 12
25421 Pinneberg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72258.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig