

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alacare 8 mg cerotto medicato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto medicato di 4 cm<sup>2</sup> contiene 8 mg di acido 5-aminolevulinico, 2 mg per cm<sup>2</sup>.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto medicato.

Ogni cerotto ha una dimensione di 4 cm, ha forma quadrata con gli angoli arrotondati ed è costituito da un sottile rivestimento color carne e da una matrice autoadesiva ricoperta da una pellicola staccabile, da rimuovere prima dell'uso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento singolo della cheratosi attinica lieve con diametro non superiore a 1,8 cm sul volto e sul cuoio capelluto (in zone prive di peli o capelli).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Adulti (compresi gli anziani)*

Per il trattamento della cheratosi attinica con una sessione di terapia fotodinamica (PDT), applicare al paziente un massimo di sei cerotti medicati Alacare su sei lesioni differenti in una singola sessione di trattamento. Qualora il cerotto medicato Alacare non aderisca completamente alle lesioni, lo si può fissare con una striscia adesiva.

Dopo 4 ore, rimuovere il cerotto (o i cerotti) Alacare ed esporre la(e) lesione(i) alla luce rossa utilizzando una sorgente di luce rossa a banda stretta con spettro di  $630 \pm 3$  nm e una dose totale di luce di 37 J/cm<sup>2</sup> sulla superficie della lesione. Utilizzare solo lampade con marchio CE, dotate dei filtri e/o degli specchi riflettenti necessari per ridurre al minimo l'esposizione al calore, alla luce blu e alle radiazioni UV. È importante assicurarsi di somministrare la corretta dose di luce. La dose di luce dipende da fattori quali l'ampiezza del campo luminoso, la distanza tra la lampada e la superficie cutanea e il tempo di illuminazione. Questi fattori variano in base al tipo di lampada, che deve comunque essere impiegata seguendo le istruzioni del manuale d'uso. Il paziente e l'operatore devono attenersi alle istruzioni di sicurezza fornite con la fonte luminosa. Durante l'irraggiamento il paziente e l'operatore devono indossare occhiali di protezione adeguati allo spettro luminoso della lampada.

Durante l'irraggiamento non è necessario proteggere la superficie cutanea sana che circonda la lesione.

La risposta della lesione alla terapia deve essere valutata dopo tre mesi. Nel caso in cui, dopo tre mesi, la sede trattata con Alacare non sia libera da lesioni, successivamente al singolo trattamento si consiglia di utilizzare terapie alternative per rimuovere le lesioni di cheratosi attinica.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi sono esperienze nel trattamento di pazienti di età inferiore a 18 anni.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Mancata risposta a una precedente terapia fotodinamica con preparazioni a base di acido 5-aminolevulinico.

Porfiria.

Fotodermatosi note, di patologia e frequenza variabili, per esempio disturbi metabolici come l'aminoaciduria, disturbi idiopatici o immunologici come la fotoreazione polimorfa, disturbi genetici come lo xeroderma pigmentoso, e malattie che vengono accelerate o esacerbate dall'esposizione alla luce solare, come ad esempio il lupus eritematoso o il pemfigo eritematoso.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento con Alacare non è raccomandato durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità (vedere paragrafo 4.6).

Non devono essere trattate con Alacare le cheratosi attiniche molto spesse, rosse, squamose e infiltrate.

Non vi sono esperienze di trattamento delle lesioni di cheratosi attinica in pazienti di pelle scura o nera (fototipo V o VI secondo la classificazione di Fitzpatrick).

**Non vi sono dati disponibili relativamente alla sicurezza e all'efficacia di trattamenti ripetuti su lesioni di cheratosi attinica con Alacare.**

Prima del trattamento interrompere qualsiasi terapia con radiazioni UV. Come misura precauzionale generale, evitare di esporre al sole le sedi delle lesioni trattate e la cute circostante nelle 48 ore successive al trattamento.

Evitare il contatto diretto degli occhi con Alacare.

Alacare deve essere somministrato esclusivamente da personale infermieristico o altro operatore sanitario esperto nell'uso della terapia fotodinamica e sotto la supervisione di un medico.

Il successo e la valutazione del trattamento possono essere compromessi, se la superficie cutanea trattata è contemporaneamente affetta dalla presenza di malattie della pelle (infiammazione della pelle, infezioni localizzate, psoriasi, eczema e tumori benigni o maligni della pelle) e di tatuaggi. Non esistono esperienze in queste situazioni.

L'uso concomitante di prodotti medicinali con potenziale fototossico o fotoallergico noto, come l'Erba di San Giovanni, la griseofulvina, i diuretici tiazidici, le sulfoniluree, le fenotiazine, i sulfamidici, i chinolonici e le tetracicline, possono potenziare la reazione fototossica della terapia fotodinamica. L'uso concomitante di altri prodotti medicinali locali deve essere evitato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'ipericina può aumentare le reazioni fototossiche indotte dalla terapia fotodinamica (PDT), per cui il trattamento con prodotti che contengono ipericina (erba di San Giovanni, *Hypericum perforatum*) deve essere interrotto due settimane prima della terapia fotodinamica con Alacare.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido 5-aminolevulinico in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale e fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Alacare non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità.

##### Allattamento

Non è noto se l'acido 5-aminolevulinico sia escreto nel latte materno. L'escrezione dell'acido 5-aminolevulinico non è stata studiata negli animali.

L'allattamento al seno deve essere sospeso nelle 48 ore successive all'applicazione di Alacare.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

a) Quasi tutti i pazienti (99%) riportano reazioni avverse localizzate nell'area trattata (reazioni locali) attribuibili agli effetti tossici della terapia fotodinamica (fototossicità). Durante l'applicazione di Alacare e prima dell'irraggiamento della sede di trattamento, il 33% dei pazienti manifesta reazioni locali tra cui le più frequenti sono prurito, bruciore ed eritema.

Durante l'irraggiamento, le reazioni locali riportate con maggiore frequenza sono state eritema, bruciore e dolore. I sintomi sono di solito di intensità da lieve a moderata e nell'1% dei pazienti comportano la conclusione anticipata dell'irraggiamento. Il raffreddamento della superficie trattata può alleviare questi sintomi. Dopo la terapia, le reazioni locali più frequenti sono prurito, eritema, formazione di croste ed esfoliazione, anch'esse prevalentemente di intensità da lievi a moderate e persistono per 1-2 settimane o solo occasionalmente più a lungo. Una reazione avversa comune (< 10%) che non interessa la sede di trattamento è la cefalea.

b) La tabella sottostante riporta l'incidenza delle reazioni avverse nei pazienti trattati con Alacare e irraggiamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni avverse che interessano la sede di trattamento (reazioni locali)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di applicazione	Molto comuni ≥ 1/10	Eritema, esfoliazione, irritazione, dolore, prurito, croste cutanee
	Comuni ≥ 1/100, < 1/10	Sanguinamento, desquamazione, escrezione, fastidio, erosione, iper/ipopigmentazione, edema, reazione cutanea, gonfiore, vescicole
	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Bruciore, discromia, escoriazione, infiammazione, ulcera
Infezioni ed infestazioni	Comuni ≥ 1/100, < 1/10	Pustole
	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Infezione
Reazioni avverse che non interessano la sede del trattamento		
Patologie del sistema nervoso	Comuni ≥ 1/100, < 1/10	Cefalea
Infezioni ed infestazioni	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Piodermiti
Disturbi psichiatrici	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Sofferenza emotiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Epistassi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Discromia cutanea
Esami diagnostici	Non comuni ≥ 1/1000, < 1/100	Aumento dell'alanina aminotransferasi

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia il grado di severità delle reazioni nella sede di trattamento può incrementare se i cerotti medicati Alacare vengono applicati per molto più di 4 ore o se si utilizza un'intensità di luce molto superiore a quella consigliata di 37 J/cm<sup>2</sup>.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sensibilizzante utilizzato in terapia fotodinamica e in radioterapia, codice ATC: L01XD04.

#### Meccanismo d'azione

In seguito all'applicazione topica di acido 5-aminolevulinico, si riscontra un accumulo di protoporfirina IX (PpIX) a livello intracellulare nelle lesioni di cheratosi attinica trattate. La PpIX intracellulare è un composto fotoattivo e fluorescente e, se fotoattivata in presenza di ossigeno, forma ossigeno singoletto che danneggia i compartimenti cellulari delle cellule bersaglio esposte alla luce, in particolare i mitocondri.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di Alacare sono state valutate rispetto a un trattamento con placebo, in uno studio clinico randomizzato in cieco per l'osservatore che ha arruolato 107 pazienti e con follow-up a 6, 9 e 12 mesi. Tutti i pazienti presentavano almeno 3 cheratosi attiniche da lievi a moderate del capo e/o del volto. Alacare è stato applicato sulle lesioni di cheratosi attinica per 4 ore, senza preparazione della lesione.

Successivamente le lesioni sono state irraggiate con luce rossa di  $\lambda$  630  $\pm$  3 nm (37 J/cm<sup>2</sup>). A 12 settimane dopo il trattamento, la completa risoluzione clinica della lesione, in seguito a un'unica sessione di terapia fotodinamica con Alacare per paziente, è stata significativamente superiore in confronto alla terapia fotodinamica con il placebo. Questo risultato si è mantenuto durante il follow-up in cui i pazienti sono stati visitati ogni tre mesi (a 6, 9 e 12 mesi).

In uno studio clinico aperto randomizzato che ha arruolato 349 pazienti, la terapia fotodinamica-Alacare è stata confrontata con la crioterapia e terapia fotodinamica-placebo nelle stesse condizioni descritte precedentemente. In questo studio clinico, la terapia fotodinamica-Alacare si è dimostrata non inferiore alla crioterapia. Dopo 12 settimane, nel *Full Analysis set* l'87% delle lesioni trattate con terapia fotodinamica-Alacare erano risolte rispetto al 77% dopo crioterapia (Odds Ratio 1,86; 95% IC [1,18 - 2,93]) e 32% dopo terapia fotodinamica-placebo. Le differenze si sono mantenute durante tutto il periodo di follow-up (a 6, 9 e 12 mesi). A 21 mesi dopo la terapia, i tassi di recidiva sono stati del 12% per la terapia fotodinamica-Alacare e del 18% per la crioterapia (Odds ratio 0,627; 95% IC [0,461-0,854]).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati di farmacocinetica raccolti in uno studio clinico su pazienti con cheratosi attinica da lieve a moderata del capo e/o del volto, trattati con l'applicazione di 8 cerotti medicati di Alacare per 4 ore, hanno evidenziato un valore basale corretto di C<sub>max</sub> di 16,4 µg/L e un' AUC<sub>0-24</sub> di 101,4 µg h/L di acido 5-aminolevulinico esogeno sistemico. La T<sub>max</sub> era a 4 ore. Nelle prime 12 ore successive all'applicazione l'escrezione urinaria di 5-ALA è stata bassa. L'escrezione massima è stata pari al 2,06% della dose totale, quella mediana pari all'1,39%.

La PpIX non è stata rilevata in nessuno dei campioni plasmatici. In un altro studio clinico condotto su 12 pazienti affetti da lesioni di cheratosi attinica del capo e/o del volto da lievi a moderate, è stato possibile dimostrare che la fluorescenza specifica della PpIX indotta da Alacare è più elevata nelle lesioni di cheratosi attinica che nella cute normale e aumenta all'aumentare della durata dell'applicazione di Alacare. Tuttavia il prolungare l'applicazione oltre le 4 ore non ha comportato una maggiore fluorescenza della PpIX.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di tossicità generale e genotossicità, in presenza o assenza di fotoattivazione, non rivelano rischi potenziali per l'uomo. Non sono stati effettuati studi convenzionali di carcinogenicità con l'acido 5-aminolevulinico. Studi riportati in letteratura indicano l'assenza di potenziale carcinogenico. Non sono stati condotti studi sulla funzione riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cerotti: Adesivo acrilico sensibile alla pressione  
(Poly[(2-ethylhexyl)acrylate-co-methylacrylate-co-acrylic acid-co-glycidylmethacrylate])

Rivestimento: Polietilene pigmentato  
Poliestere rivestito di alluminio per vaporizzazione

Pellicola staccabile (in polietilene tereftalato) che viene tolta prima dell'applicazione.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Dopo l'apertura, conservare nella bustina originale per proteggere i cerotti dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

4 cerotti medicati racchiusi in una bustina protettiva composta da 4 strati: carta (strato esterno), polietilene LDPE, alluminio, copolimero etilene (strato interno).

Confezioni da 4 o 8 cerotti medicati (1 o 2 bustine protettive).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Dopo la rimozione, piegare in due il cerotto usato, con la superficie adesiva verso l'interno in modo che non rimanga esposta, e smaltirlo in modo sicuro.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PHOTONAMIC GMBH & CO. KG  
Theaterstrasse 6  
22880 Wedel  
Germania

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezione da 4 cerotti medicati (1 bustina), AIC 039701014

Confezione da 8 cerotti medicati (2 bustine), AIC 039701026

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10/2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**