

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Effala 8 mg emplâtre médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque emplâtre médicamenteux de 4 cm² contient 8 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate), soit 2 mg par cm².

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emplâtre médicamenteux.

Emplâtre de 4 cm², de forme carrée aux coins arrondis, constitué d'un film support couleur peau et d'une matrice auto-adhésive recouverte d'un film protecteur à détacher avant l'emploi.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des kératoses actiniques (KA) légères à modérées du visage et du cuir chevelu (zones sans cheveux).

4.2 Posologie et mode d'administration

Effala doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin, d'une infirmière ou d'un autre professionnel de la santé formé à l'utilisation d'un traitement photodynamique.

Adultes (sujets âgés inclus)

Lors d'une séance de thérapie photodynamique (TPD) pour le traitement des KA, il est possible d'utiliser au cours d'une seule et même séance jusqu'à huit emplâtres Effala par patient sur huit lésions différentes. Si l'emplâtre Effala ne parvient pas à adhérer correctement aux lésions, il est possible de le fixer à l'aide d'un pansement adhésif. L'emplâtre doit complètement recouvrir la lésion.

Quatre heures après la pose, ôter l'emplâtre (les emplâtres) Effala et exposer la/les lésion(s) à la lumière rouge par une source de lumière rouge à un spectre continue de 630 ± 3 nm pour une dose totale de lumière de 37 J/cm² à la surface de la lésion. Utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est important de garantir que la dose de lumière adéquate est administrée. La dose de lumière est déterminée par plusieurs paramètres tels que la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'illumination. Ces paramètres varient en fonction du type de lampe employé et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel d'utilisation. Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source lumineuse. Pendant l'illumination, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

La peau saine non traitée entourant la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'illumination.

Les réponses thérapeutiques des lésions doivent être évaluées après trois mois.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'expérience de traitement chez des patients âgés de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou aux matériaux constituant l'emplâtre.

Absence de réponse à une TPD antérieure conjuguée à des préparations contenant de l'acide 5-aminolévulinique.

Porphyrie.

Photodermatoses connues de pathologie et fréquence variées, par exemple : troubles métaboliques tels que l'acide aminé, troubles idiopathiques ou immunologiques tels que la lucite polymorphe, troubles génétiques tels que la xérodermie pigmentaire, et les maladies accélérées ou aggravées par l'exposition à la lumière solaire telles que le lupus érythémateux ou le pemphigus érythémateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effala n'est pas recommandé pour le traitement de la femme enceinte, à moins d'une nécessité absolue (voir rubrique 4.6).

Il n'y a pas d'expérience de traitement de kératoses actiniques sévères (lésions KA très épaisses, rouges, squameuses et indurées) par Effala.

Il n'y a pas d'expérience de traitement des lésions KA chez les patients à la peau foncée ou noire (phototypes cutanés V ou VI selon la classification de Fitzpatrick).

Toute photothérapie UV devra être interrompue avant le début du traitement. Par mesure de précaution, l'exposition au soleil à la fois des lésions traitées et de la peau environnante doit être évitée pendant environ 48 heures après le traitement.

Le succès et l'évaluation du traitement peuvent être compromis si la zone traitée est le siège de maladies de la peau (inflammation de la peau, infection localisée, psoriasis, eczéma et cancers cutanés bénins ou malins) ou porte des tatouages. Il n'y a pas d'expérience concernant ces situations.

L'utilisation concomitante de médicaments possédant un potentiel phototoxique ou photoallergique connu, tels que le millepertuis, la griséofulvine, les diurétiques thiazidiques, les sulfonamides, les phénothiazines, les sulfamides, les quinolones et les tétracyclines, peut augmenter la réaction phototoxique induite par la thérapie photodynamique. L'utilisation concomitante d'autres médicaments topiques doit être évitée.

Le contact direct d'Effala avec les yeux devra être évité.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas assez de données sur l'utilisation de l'acide 5-aminolévulinique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'humain n'est pas connu.

Effala ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide 5-aminolévulinique est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de l'acide 5-aminolévulinique n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement devra être interrompu pendant 48 heures après l'application d'Effala.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'influence de l'acide 5-aminolévulinique sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- a) La quasi-totalité des patients (99 %) ont eu des effets indésirables localisés sur la zone traitée (réactions locales), lesquels sont imputables aux effets toxiques de la photothérapie dynamique (phototoxicité). Au cours de l'application d'Effala et avant l'illumination de la zone traitée, 33 % des patients ont montré des réactions locales, les plus fréquentes ayant été le prurit, la sensation de brûlure et l'érythème. Pendant l'illumination, l'érythème, la sensation de brûlure et la douleur sont les réactions locales les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement légers ou modérément sévères et ne nécessitent l'arrêt prématuré de l'illumination que chez 1% des patients. Le refroidissement de la zone traitée peut soulager ces symptômes. Après le traitement, le prurit, l'érythème, la formation de croûtes et l'exfoliation sont les réactions locales les plus fréquentes, également d'intensité légère à modérée, pouvant persister de 1 à 2 semaines, parfois plus longtemps. Les céphalées sont également un effet indésirable fréquent (< 10 %) n'impliquant pas la zone traitée.
- b) L'incidence des effets indésirables chez les patients traités par Effala est présentée dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés selon la convention MedDRA en matière de fréquence et selon la classification MedDRA. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'application	Très fréquent	Erythème, exfoliation*, irritation, douleur, prurit, formation d'une croûte
	Fréquent	Saignement*, desquamation*, suppuration*, gêne, érosion*, hyper-/hypopigmentation*, œdème*, réaction*, gonflement*, vésicules*
	Peu fréquent	Brûlure*, décoloration*, excoriation*, inflammation*, ulcère*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Infections et infestations	Fréquent	Pustules au site d'application*
	Peu fréquent	Pyodermite, infection au site d'application*
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Souffrance émotionnelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Epistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dyschromie cutanée
Investigations	Peu fréquent	Augmentation de l'alanine-aminotransférase

*Réactions au site d'application qui sont survenues uniquement pendant et/ou après le traitement plus illumination.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Néanmoins, les réactions sur les zones traitées peuvent s'avérer plus prononcées en cas d'application d'emplâtres Effala pendant beaucoup plus de 4 heures ou en cas de recours à une dose de lumière significativement supérieure à la dose recommandée de 37 J/cm².

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Sensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique/radiothérapie, code ATC : L01XD04

Mécanisme d'action :

Suite à l'application topique de l'acide 5-aminolévulinique, son métabolite, la protoporphyrine IX (PPIX), s'accumule au niveau intracellulaire dans la lésion KA traitée. La PPIX intracellulaire est un composé photoactif et fluorescent qui, en cas d'activation de la lumière et en présence d'oxygène, forme de l'oxygène singulet, ce qui provoque l'endommagement des compartiments cellulaires des cellules cibles exposées à la lumière, en particulier des mitochondries.

Dans une étude clinique chez 12 patients avec des lésions KA légères à modérées sur la tête et/ou le visage, la fluorescence spécifique de la PPIX induite par Effala était plus élevée dans les lésions KA que dans la peau normale et augmentait en fonction de la durée de l'exposition à Effala. Néanmoins, l'extension de l'intervalle d'application au-delà de 4 heures n'a pas entraîné une fluorescence de la PPIX plus intense directement après le retrait de l'emplâtre. La fluorescence atteignait son maximum à 6 heures après le retrait de l'emplâtre et n'était pas revenue à sa valeur initiale jusqu'à 48 heures après le retrait de l'emplâtre.

Efficacité et sécurité cliniques :

L'efficacité d'Effala a été comparée à un traitement placebo au cours de deux études cliniques randomisées. L'étude 1 était une étude en simple aveugle (observateur) ayant inclus 107 patients avec une durée de suivi de 6, 9 et 12 mois. Tous les patients inclus présentaient un minimum de 3 lésions KA légères à modérées sur la tête et/ou le visage. Effala a été appliqué sur les lésions KA pendant 4 heures sans préparation préalable de la lésion, lesquelles ont ensuite été soumises à une lumière rouge de $\lambda 630 \pm 3$ nm (37 J/cm²).

Au cours de l'étude 2 ayant inclus 349 patients, une TPD associée à Effala selon un régime thérapeutique identique à celui décrit ci-dessus a été comparée à la cryochirurgie et à une TPD associée à un placebo. Le traitement par Effala et le traitement placebo étaient menés en simple aveugle (observateur) alors que la cryochirurgie ne l'était pas.

Tableau 2. Résultats des études cliniques principales

Etude	1		2		
Traitement	Placebo	Effala	Placebo	Effala	Cryochirurgie
N	33	66	48	144	139
Répondeur à la semaine 12*	6 %	62 %	15 %	64 %	53 %
Exempt de récurrence, base patient					
6 mois	0 %	75 %	86 %	87 %	84 %
9 mois		60 %	86 %	78 %	75 %
12 mois		52 %	86 %	73 %	71 %

*Défini comme clairance totale de toutes les lésions

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques issues d'une étude clinique portant sur des patients atteints de kératoses actiniques légères à modérées sur la tête et/ou le visage ayant reçu 8 emplâtres Effala pendant 4 heures, ont montré une $C_{\max}$ corrigée par rapport aux valeurs initiales de 19,707 $\mu\text{g/l}$ et une ASC_{0-24} de 137,627 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ d'acide 5-aminolévulinique exogène systémique. La $T_{\max}$ était atteinte en 4 heures. L'excrétion urinaire d'acide 5-aminolévulinique au cours des 12 premières heures après application était faible. L'excrétion maximale était de 2,06 % de la dose totale, la médiane était de 1,39 %.

La PPIX n'a été détectée dans aucun des échantillons plasmatiques prélevés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études précliniques sur la toxicité générale et des études sur la génotoxicité, avec ou sans photo activation, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude conventionnelle de cancérogénicité n'a été menée sur l'acide 5-aminolévulinique. Les études publiées dans la littérature ne révèlent aucun potentiel cancérogène. Une étude sur le développement embryo-fœtal ne révèle pas d'effet délétère. Aucune étude sur les fonctions de reproduction n'a pas été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Emplâtres: Adhésif acrylique sensible à la pression

Film support: Polyéthylène pigmenté - polyester revêtu d'aluminium par dépôt en phase vapeur

Film protecteur (film de polyéthylène téréphtalate), à détacher avant l'emploi.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

À utiliser dans les 3 mois après première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Après ouverture, conserver l'emplâtre dans le sachet.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 emplâtres médicamenteux contenus dans des sachets de protection constitués de 4 couches: papier (couche extérieure), polyéthylène PEBD, aluminium, copolymère éthylène (couche intérieure). Conditionnements de 4 ou 8 emplâtres médicamenteux (1 ou 2 sachet(s) de protection) dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Une fois utilisé, l'emplâtre doit être plié en deux, face adhésive vers l'intérieur, de telle sorte que celle-ci ne soit pas exposée, et il sera ensuite éliminé avec précaution.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE457191

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 avril 2014
Date de dernier renouvellement : 03 juillet 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2022
Date d'approbation : 01/2023.