

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uvadex, 20 mikrogramów/ml, roztwór do modyfikowania frakcji krwi

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mikrogramów metoksalenu.

Jedna fiołka o pojemności 10 ml zawiera 200 mikrogramów metoksalenu.

Produkt leczniczy zawiera 5% etanolu, a każda dawka zawiera do 0,41 g alkoholu.

Ponadto zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (o maksymalnej objętości 4,5 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do modyfikowania frakcji krwi.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Uvadex jest stosowany w połączeniu z aparatem do fotoferezy THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS w paliatywnym leczeniu objawów skórnych (zmiany plamiste, silne zmiany plamiste, erytrodermia) T-komórkowego chłoniaka skóry (ang. *cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL) w stadium zaawansowanym (T2–T4) wyłącznie u pacjentów, niereagujących na inne sposoby leczenia (takie jak np. terapia PUVA, kortykosteroidy podawane układowo, chlormetyna, interferon alfa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wstrzykiwać pacjentom bezpośrednio.

W procesie fotoferezy pacjent jest podłączony do aparatu THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS za pośrednictwem cewnika. Czerwone krwinki są oddzielone w wirówce od białych krwinek i osocza. Czerwone krwinki i nadmiar osocza powracają do pacjenta, natomiast „kożuszek” (ang. *buffy coat*, krew wzbogacona w leukocyty) i część osocza jest zbierana do worka fotoaktywacji, umieszczonego z boku aparatu. Gromadzenie kożuszka jest powtarzane trzy do sześciu razy, zależnie od wielkości wirówki zastosowanej w aparacie.

Podczas każdej sesji zabiegu fotoferezy z użyciem produktu leczniczego Uvadex jego dawka jest obliczana na podstawie objętości, podlegającej leczeniu (wyświetlanej na panelu aparatu) za pomocą wzoru:

Objętość, podlegająca zabiegowi x 0,017 ml produktu leczniczego Uvadex dla każdego zabiegu

Przykład: objętość, podlegająca zabiegowi = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml produktu leczniczego Uvadex

Wskazana ilość produktu leczniczego Uvadex zostaje wstrzyknięta do worka recyrkulacji przed fazą fotoaktywacji. Podczas fotoaktywacji krew wzbogacona w leukocyty nieustannie krąży w komorze fotoaktywacyjnej (fotoceptor) przez maksymalnie 90 minut przy jednoczesnym wystawieniu jej na działanie światła ultrafioletowego UVA (1-2 J/cm²) z jednego zespołu (THERAKOS CELLEX) lub z dwóch zespołów (UVAR XTS) lamp UVA.

Po zakończeniu cyklu fotoaktywacji fotoaktywowane komórki podlegają reinfuzji do pacjenta za pomocą sił grawitacji przy zalecanych czasie wlewu od 15 do 20 minut. Pełny zabieg fotoferezy trwa najwyżej 3 godziny.

Pacjent powinien być poddawany zabiegowi przez dwa kolejne dni, raz na miesiąc, przez sześć miesięcy. U pacjentów, u których brak odpowiedniej reakcji na leczenie po wykonaniu ośmiu zabiegów, można zintensyfikować schemat leczenia do dwóch kolejnych dni, co dwa tygodnie, przez kolejne trzy miesiące.

Za „odpowiednią reakcję” uważa się 25% poprawę oceny skóry¹ (patrz poniżej), utrzymującą się przez przynajmniej 4 tygodnie.

Określenie oceny skóry: nasilenie zmian skóry powinno być określane dla 29 obszarów powierzchni ciała (podobnie do stosowanych w ocenie uszkodzeń po oparzeniu), od 0 do 4, według poniższej skali.

- 0 = skóra normalna
- 0,5 = tło normalne, z rozrzuconymi grudkami rumieniowymi
- 1 = minimalny rumień i obrzęk; brak łuszczenia i pęknięć
- 2 = znaczny rumień i obrzęk; brak łuszczenia i pęknięć
- 3 = submaksymalny rumień, łuszczenie i obrzęk; brak pęknięć i odwinięcia błony śluzowej (*ectropion*)
- 4 = najpoważniejsze; szerokie występowanie z maksymalnym rumieniem, obrzękiem i łuszczeniem; mogą występować pęknięcia i odwinięcia błony śluzowej

Każda ocena nasilenia jest mnożona przez procent łącznej powierzchni ciała, jaką zajmuje ten obszar, w celu uzyskania oceny regionu. Ogólna ocena zmian skóry jest sumą ocen wszystkich regionów.

Poprawa o 25% stanowi klinicznie istotną zmianę, która jest najczęściej związana z zakresem całego obciążenia chorobą (stopień udziału krwi i węzłów chłonnych ze złośliwymi limfocytami T), poprawą objawów skórnych choroby, której towarzyszy równoległa poprawa choroby układowej. Dla uniknięcia pomylenia krótkotrwałych, umiarkowanych, pojawiających się i zanikających zmian skórnych z prawdziwą poprawą, wszelkie pozytywne zmiany w obrębie objawów skórnych powinny utrzymywać się przynajmniej przez cztery tygodnie, aby można je uznać za zmiany o znaczeniu klinicznym.

¹ Edelson RL, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy.
N Eng J Med 1987;316(6):297-303.

Liczba zastosowanych zabiegów fotoferezy nie powinna przekraczać 20 zabiegów w ciągu sześciu miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Nie oceniano działania klinicznego produktu leczniczego Uvadex u dzieci i pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Uvadex:

Wcześniejsze występowanie reakcji idiosynkrazji lub reakcji nadwrażliwości na metoksalen, związku psoralenu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Współistniejący czerniak, podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry.

Stosowanie produktu leczniczego u aktywnych seksualnie mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym, jeśli podczas leczenia nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Ciąża i laktacja.

Afakia.

Przeciwwskazania dla zabiegu fotoferezy:

Uczulenie na światło (np. porfiria, toczeń rumieniowaty układowy lub bielactwo uogólnione).

Brak możliwości tolerowania pozaustrojowej utraty krwi (np. w związku z poważną chorobą serca, poważną anemią itp.).

Liczba białych krwinek powyżej 25 000 mm³.

Wcześniejsze usunięcie śledziony.

Zaburzenia krzepnięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Uvadex powinni stosować wyłącznie lekarze, posiadający odpowiednie doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu T-komórkowego chłoniaka skóry, którzy odbyli specjalne szkolenie i posiadają praktykę w stosowaniu aparatury do fotoferezy THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS. Leczenie za pomocą psoralenu i naświetlania promieniowaniem ultrafioletowym powinno być prowadzone pod stałą kontrolą takiego lekarza. W związku z możliwością uszkodzenia oczu lekarz powinien dokładnie poinformować pacjenta o zagrożeniu związanym z terapią. Produkt leczniczy Uvadex można stosować jedynie *ex vivo*, podając go bezpośrednio do worka fotoaktywacji. Jeśli istnieje prawdopodobieństwo nieplanowanego uszkodzenia krwi podczas zabiegu (np. alarm dźwiękowy > 43°C) reinfuzję krwi u pacjenta powinno się wykonać wyłącznie wówczas, gdy nie nastąpiła hemoliza.

Środki ostrożności, dotyczące antykoncepcji. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni produktem leczniczym Uvadex powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie trwania oraz po zakończeniu leczenia za pomocą fotoferezy.

Możliwość powodowania zaćmy. Ekspozycja na działanie dużych dawek promieniowania UVA powoduje zaćmę u zwierząt. Działanie to jest wzmacniane przez podanie doustne metoksalenu. W związku z tym, że stężenie metoksalenu w soczewkach oka ludzkiego jest proporcjonalne do poziomu w surowicy, stężenie będzie zdecydowanie niższe po leczeniu metoksalem (z użyciem produktu leczniczego Uvadex) *ex vivo* w porównaniu do stężenia po podaniu doustnym. Niemniej jednak, jeżeli soczewki są wystawione na działanie promieniowania UVA w czasie, gdy metoksalen jest obecny w soczewkach, wówczas działanie fotochemiczne może prowadzić do nieodwracalnego wiązania metoksalenu z białkiem i elementami DNA soczewek. Z tego powodu należy chronić oczy pacjenta przed działaniem światła UVA przez noszenie podczas cyklu leczenia oraz przez kolejne 24 godziny po zabiegu okularów słonecznych z boczną osłoną, nieprzepuszczających promieni UVA.

Niepożądane działanie na skórę. Po podaniu doustnym psoralenu, gdy stężenie w surowicy może przekraczać 200 ng/ml, ekspozycja na działanie światła słonecznego lub promieniowanie ultrafioletowe (nawet przez szyby okienne) może powodować poważne oparzenia, a w dalszej perspektywie „przedwczesne starzenie się” skóry. Z pozaustrojowym stosowaniem produktu leczniczego Uvadex wiąże się dużo mniejsza układowa ekspozycja na metoksalen (w ponad 80% próbkach krwi pobranych 30 minut po reinfuzji foto-uaktywnionego kożuszka stężenie metoksalenu było < 10 ng/ml, a średnie stężenie metoksalenu w osoczu wynosiło 25 ng/ml). Nasilenie fototoksyczności, związanej z tymi stężeniami, nie było jednak systematycznie badane. Dlatego też, dla ostrożności pacjenci powinni unikać wystawienia na działanie światła słonecznego w ciągu 24 godzin, następujących po zabiegu fotoferezy.

Na ocenę skóry może mieć wpływ niedawne opalanie się przez pacjenta.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek. Pomimo, że u kilku pacjentów po transplantacji nerki z zaburzoną czynnością stosowano fotoferezę z użyciem produktu leczniczego Uvadex, jest niewiele dodatkowych informacji na temat stosowania produktu leczniczego Uvadex u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów po transplantacji nerki, u których zastosowano zabieg fotoferezy, nie stosowano żadnych dodatkowych środków ostrożności takich, jak zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresu ochrony przed światłem ultrafioletowym, a zabiegi były dobrze tolerowane i skuteczne.

Pacjenci z chorobami wątroby. Nie ma żadnych szczególnych informacji o stosowaniu fotoferezy z użyciem produktu leczniczego Uvadex u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. W związku z tym, że dla wydalania z moczem konieczna jest biotransformacja wątrobowa, możliwe, że w przypadku zaburzonej czynności wątroby może nastąpić wydłużenie okresu półtrwania metoksalenu. Może to prowadzić do przedłużonej nadwrażliwości na światło i wymaga ciągłego stosowania środków ostrożności, zapobiegających ekspozycji na światło słoneczne po upływie 24 godzin od wykonania zabiegu fotoferezy. Przed rozpoczęciem zabiegu należy rozważyć, czy spodziewane korzyści związane z zabiegiem fotoferezy przewyższają możliwe ryzyko.

Zastosowanie u dzieci. Zastosowanie produktu leczniczego Uvadex u dzieci nie było poddawane ocenie klinicznej.

Zawartość alkoholu. Produkt leczniczy zawiera 5% etanolu, a każda dawka zawiera do 0,41 g alkoholu. Przy stosowaniu pozaustrojowym podatność układowa powinna być mała, a działanie

kliniczne nie powinno być widoczne. Mimo to, lekarz przepisujący musi być świadomy możliwych skutków interakcji z innymi produktami leczniczymi, a w przypadku chorób wątroby, alkoholizmu, padaczki, urazów lub chorób mózgu należy zachować ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż wykazano, że metoksalen może indukować i hamować enzymy wątrobowe, wydaje się, że u ludzi działa głównie jako potencjalny inhibitor wątrobowych metabolicznych procesów utleniania mikrosomalnego, w tym m.in. CYP1A2, 2A6 i 2B1. Dlatego też, należy spodziewać się występowania interakcji pomiędzy metoksalem a innymi produktami leczniczymi, których metabolizm wymaga udziału wątrobowego układu cytochromu P450. Wykazano, że klirens kofeiny i fenazonu był znacząco obniżony po leczeniu metoksalem. W związku z tym, przyjęcie innych substratów P450 może powodować wydłużenie okresu półtrwania metoksalu, a w konsekwencji wydłużenie nadwrażliwości na światło, co z kolei wymaga ciągłego stosowania środków ostrożności, zapobiegających wystawieniu na działanie światła słonecznego po upływie 24 godzin od wykonania zabiegu fotoferezy.

Badania wykazały, że metoksalen zmniejsza także aktywność metaboliczną paracetamolu u zwierząt i u ludzi, prawdopodobnie na skutek związanego z metoksalem hamowania wątrobowej transformacji oksydacyjnej paracetamolu przez cytochrom P450.

W jednym doniesieniu opisano pacjenta z łuszczycą i padaczką, u którego podanie fenytoiny wywołało zwiększony metabolizm metoksalu, prowadzący do niskiego stężenia metoksalu i niepowodzenia terapii PUVA. Zastąpienie fenytoiny przez walproinian spowodowało trzy- do czterokrotnego wzrost stężenia metoksalu do hipotetycznego zakresu terapeutycznego.

We krwi metoksalen zwykle w dużym stopniu wiąże się z albuminą, lecz może być wyparty przez szereg produktów leczniczych, takich jak dikumarol, prometazyna i tolbutamid. Nie można wykluczyć, że metoksalen, jako pochodna kumaryny, wiąże się w miejsce wiązania warfaryny z albuminą, co może mieć znaczenie kliniczne, kiedy obydwa te produkty lecznicze są podawane jednocześnie. Jednak z badanych produktów leczniczych jedynie tolbutamid w stężeniu leczniczym wypiera metoksalen z jego miejsca wiązania w zakresie istotnym klinicznie. Zatem, jednoczesne stosowanie metoksalu i tolbutamidu może prowadzić do zwiększenia nadwrażliwości na światło.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, którzy równolegle są leczeni (miejscowo lub układowo) innymi znanymi środkami fotouczulającymi. Do środków takich należą m.in. fluorochinolony, furosemid, kwas nalidyksowy, pochodne fenotiazyny, retinoidy, sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika, tetracykliny i tiazidy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pomimo braku doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uvadex u kobiet w ciąży, dane z badań na zwierzętach sugerują, że jeśli metoksalen jest podawany kobietom w ciąży, może on powodować uszkodzenia płodu. Dlatego też produkt leczniczy Uvadex jest przeciwwskazany u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3).

Nie wiadomo, czy metoksalen jest wydzielany do mleka kobiecego. Z tego powodu oraz w związku z właściwościami farmakodynamicznymi produktu leczniczego Uvadex, karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Środki ostrożności, dotyczące antykoncepcji: zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni produktem leczniczym Uvadex powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie trwania oraz po zakończeniu leczenia za pomocą fotoferezy.

Nie prowadzono badań płodności w celu oceny szkodliwego działania produktu leczniczego Uvadex na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W związku z możliwością przemijającej niestabilności układu krążenia oraz zalecenia, aby po zabiegu fotoferezy pacjent nosił okulary przeciwsłoneczne, zabieg fotoferezy z wykorzystaniem produktu leczniczego Uvadex może powodować lekkie lub umiarkowanie nasilone działania niepożądane i pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn tuż po zabiegu fotoferezy.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badania klinicznego nad zastosowaniem fotoferezy/produktu leczniczego Uvadex (CTCL 3) działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające a w większości przypadków były związane z chorobą zasadniczą. Nudności i wymioty (zwykle związane z doustnie podawanym metoksalenem) były zgłaszane tylko raz przez każdego z dwóch pacjentów, co stanowi 3,9% badanych przypadków.

Działania niepożądane, związane z zabiegiem fotoferezy stosowanej w leczeniu CTCL były następujące:

Zdarzenie	CTCL 3 Uvadex		CTCL 1 i 2 Doustny metoksalen	
	Liczba pacjentów (%) N=51	Łączna liczba przypadków w odniesieniu do zabiegów Liczba zabiegów = 1032	Liczba pacjentów (%) N=96	Łączna liczba przypadków w odniesieniu do zabiegów Liczba zabiegów = 4319
Niedociśnienie	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Przemijająca gorączka 6-8 godz. po reinfuzji fotoaktywowanych komórek	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Komplikacje w dostępie naczyniowym	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infekcja	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Działania niepożądane, związane z zabiegiem fotoferezy, wynikające z doświadczenia klinicznego (badań klinicznych), związanego z zastosowaniem produktu leczniczego Uvadex z innych wskazań zostały przedstawione poniżej.

Zdarzenie	Inne doświadczenia z prób klinicznych z lekiem Uvadex	
	Według liczby pacjentów	Według liczby zabiegów
Niedociśnienie	< 2/100	<8/10 000
Przemijająca gorączka 6–8 godz. Po reinfuzji fotoaktywowanych komórek	< 1/100	<2 /10 000
Komplikacje w dostępie	< 5/100*	<4/1000**

naczyniowym		
Infekcja / infekcja związana z cewnikiem / posocznica	< 4/100	<2/1000

* dwie trzecie pacjentów z postępującą twardziną układową

** dwie trzecie przypadków wystąpiło u pacjentów z postępującą twardziną układową

Podane powyżej zdarzenia, wynikające z zastosowania zabiegu fotoferezy bez związku z badaniem klinicznym po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu są rzadkie (< 1/1 000 pacjentów).

Podczas leczenia CTCL z użyciem produktu leczniczego Uvadex nastąpiły małe, lecz statystycznie znamienne, zmiany kilku parametrów biochemicznych i hematologicznych. Nie są one uważane za istotne klinicznie i zostały przedstawione poniżej.

Znamienne statystycznie zmiany wartości laboratoryjnych

Średnia ± SD

Parametr	N	Pomiar wyjściowy	Końcowy	Delta
Albumina (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Wapń (mg/dl)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	-0,3
Hematokryt (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hemoglobina (g/dl)	51	13,8 ± 1,4	12,7 ± 1,6	-1,1
Potas (mEq/l)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-0,3
Krwinki czerwone (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Częstość występowania zgłoszonych działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) jest podana na podstawie danych uzyskanych w trakcie badań klinicznych.

Zaburzenia serca

Często: niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności i wymioty

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenia

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: przemijająca gorączka

Często: powikłania w miejscu dostępu naczyniowego

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia, wynikające z badań toksyczności ostrej na zwierzętach wskazują, że istnieje duży margines bezpieczeństwa oraz niezmiernie małe prawdopodobieństwo wystąpienia niebezpiecznego przedawkowania.

Chociaż brak doświadczenia z przedawkowaniem produktu leczniczego Uvadex u ludzi, w literaturze medycznej donoszono o jednym przypadku przedawkowania doustnego metoksalenu. Kobieta w wieku 25 lat połknęła dawkę, odpowiadającą około 85 mg/kg masy ciała (tj. około 140

razy większą od dawki terapeutycznej doustnego metoksalenu). Do głównych objawów zatrucia należały nudności, wymioty i zawroty głowy. Pacjentka przebywała w zaciemnionym pomieszczeniu, gdzie prowadzono obserwację czynności układu krążenia. Stan zdrowia pacjentki powrócił do normy bez następstw i po 36 godzinach od przyjęcia pacjentkę wypisano ze szpitala.

W przypadku przedawkowania metoksalenu pacjent powinien przebywać w zaciemnionym pomieszczeniu przez przynajmniej 24 godziny.

Aparaty THERAKOS CELLEX i UVAR XTS zostały zaprojektowane tak, aby dostarczać optymalny poziom energii UVA do frakcji krwi, wzbogaconej w leukocyty, gdy czas wystawienia na działanie promieniowania UVA jest ustawiony na 1,5 godziny do końca zbiórki krwi. W przypadku nadmiernego wystawienia na działanie promieniowania UVA na frakcję krwi, wzbogaconej w leukocyty przez ponad 30 dodatkowych minut nie należy prowadzić reinfuzji fotoaktywowanych komórek do pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne, kod ATC: LO3AX

Metoksalen jest środkiem fotouczulającym, który wykazuje tendencję do gromadzenia się w komórkach naskórka.

Chociaż fotochemioterapia jest stosowana w medycynie od wielu lat, mechanizm, za pomocą którego leczenie przynosi skutek nie jest całkowicie wyjaśniony. Nie ustalono dokładnego mechanizmu działania, jednak powszechnie przyjmuje się, że procesy molekularne, prowadzące do apoptozy komórek obejmują wprowadzanie metoksalenu do dwuniciowej cząsteczki DNA w obrębie jądra. Nukleinowe kompleksy kwasowo-furokumarynowe, powstające podczas tego procesu, obejmują słabe wiązania takie jak siły Van der Waalsa, wiązania wodorowe i oddziaływania hydrofilowe. Ich tworzenie jest łatwo odwracalne i przy braku fotoaktywacji nie powodują skutków farmakologicznych. Natomiast po aktywacji przez ekspozycję na działanie promieniowania UVA metoksalen wiąże się z zasadami pirymidynowymi kwasu nukleinowego (tymina, cytozyna i uracyl) i tworzy kowalentne wiązania, tworzące sieci pomiędzy niemi DNA. Reakcja następuje w ciągu kilku mikrosekund, a po wyłączeniu napromieniania substancja czynna natychmiast powraca do postaci obojętnej. Powstawanie takich fotokompleksów powoduje zatrzymanie proliferacji limfocytów, a po okresie około 72 godzin ich śmierć. To bezpośrednie działanie na komórki T ma prawdopodobnie niewielki wpływ w odniesieniu do skuteczności terapeutycznej. Istnieje coraz więcej dowodów wskazujących, że fotofereza może działać jako immunomodulator, prowadzący do nasilenia układowej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Skuteczność produktu leczniczego Uvadex wykazano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu z jedną grupą leczenia, bez grupy kontrolnej, z udziałem 51 pacjentów. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z guzem o średnicy 5 mm lub większym oraz pacjenci z klinicznie potwierdzonym T-komórkowym chłoniakiem skóry, obejmującym wątrobę, śledzionę, szpik kostny i inne narządy wewnętrzne. W ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia u 17/51 (33%)

stwierdzono odpowiednią reakcję kliniczną. Szczegóły definicji odpowiedniej reakcji klinicznej podano w punkcie 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę metoksalenu podawanego dożylnie badano z udziałem trzech grup zdrowych ochotników, którzy otrzymali 5, 10 lub 15 mg metoksalenu we wlewie trwającym 60 minut. Farmakokinetykę metoksalenu najlepiej opisano przy pomocy 3-kompartimentowego modelu u ssaków, w którym objętości dystrybucji i klirensy były proporcjonalne do masy ciała. W poniższej tabeli przedstawiono średnie parametry farmakokinetyczne.

Zestawienie parametrów farmakokinetycznych metoksalenu podawanego dożylnie

	C_{max} (ng ml ⁻¹)	AUC (ng ml ⁻¹ min)	Klirens (l kg ⁻¹ min ⁻¹)	MRT (min)	V_{ss} (l kg ⁻¹)
<i>Dawka 5 mg (n=6)</i>					
Średnia	60,2	4756	0,012	50,4	0,52
Odchylenie standardowe	10,4	978	0,0035	35,1	0,022
<i>Dawka 10 mg (n=6)</i>					
Średnia	138,7	11626	0,011	56,8	0,61
Odchylenie standardowe	33,3	3366	0,0018	16,5	0,09
<i>Dawka 15 mg (n=6)</i>					
Średnia	195,8	16340	0,014	58,5	0,81
Odchylenie standardowe	89,2	8474	0,0034	23,9	0,34

Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Uvadex stężenie metoksalenu w osoczu, 30 minut po reinfuzji aktywowanych światłem komórek, wynosiło poniżej 10 ng/ml w 82% z 754 mierzonych próbek. Średnie stężenie metoksalenu w osoczu wynosiło około 25 ng/ml.

Dystrybucja

Wyniki badań autoradiograficznych wykazują, że u szczurów psoraleny podlegają dystrybucji do większości narządów, lecz wiązania wydają się być krótkotrwałe i odwracalne. Inne badania na szczurach wykazały najwyższe stężenie substancji czynnej w wątrobie i w nerkach oraz stosunek stężenia w tłuszczu do stężenia w mięśniach 3:1. Wiązanie z ludzką albuminą jest znaczne (80%–90%).

Metabolizm

U ludzi metoksalen podlega prawie całkowitej biotransformacji przy niewielkiej ilości lub bez żadnej ilości niezmienionej substancji czynnej wykrytej w moczu lub kale. Zidentyfikowano zarówno skoniugowane, jak i nieskoniugowane metabolity. Dostępne dane, dotyczące aktywności metabolitów wskazują, że nie posiadają one aktywności farmakologicznej związku wyjściowego.

Eliminacja

U ludzi po podaniu doustnym nie wykrywa się w moczu lub kale niezmienionego metoksalenu. W badaniach z wykorzystaniem znakowania radioaktywnego, 48 godzin po podaniu wydalana z moczem radioaktywność wynosiła 74%. Wydalanie metoksalenu i jego metabolitów z żółcią, widoczne w odzysku z kału, było relatywnie mniejsze i wynosiło 14%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji przekraczającej w znacznym stopniu maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej, z wyjątkiem przypadków opisanych w innych punktach (patrz punkt 4.4).

Nie stwierdzono żadnych potencjalnych objawów toksyczności w wyniku czterotygodniowego badania symulacji toksyczności u psów poddanych zabiegowi pozaustrojowej fotoferezy po dawce 1 do 2 J/cm² łącznie w ośmiu przypadkach, gdy produkt leczniczy Uvadex został dodany do „kożuszka” w stężeniu 100 i 500 ng/ml.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów wskazują, że metoksalen w dawkach, powodujących znaczną toksyczność u matki, niekorzystnie wpływa na wzrost, żywotność i rozwój morfologiczny płodu.

Nie prowadzono badań płodności w celu oceny szkodliwości produktu leczniczego UVADEX na zdolności reprodukcyjne.

Możliwość wystąpienia fototoksyczności szeroko badano na zwierzętach. Stwierdzono występowanie objawów fototoksycznej odpowiedzi w skórze i w oczach po podaniu doustnym, a w wątrobie po podaniu dootrzewnowym. Badania z udziałem ludzi wykazały, że mało prawdopodobne jest wystąpienie reakcji fototoksycznych, dopóki nie osiągnięto ekspozycji układowej przynajmniej 30 ng/ml. W związku z tym, że stężenia metoksalenu w osoczu po reinfuzji osocza wzbogaconego leukocytami po zakończeniu pozaustrojowej fotoferezy pozostają poniżej progu wykrycia (10 ng/ml) wyniki z badań na zwierzętach mają ograniczone znaczenie w kontekście stosowania produktu leczniczego Uvadex.

Badania doświadczalne wskazują, że metoksalen może zwiększać podatność skóry na rakotwórczość w wyniku wystawienia na działanie promieniowania ultrafioletowego. Wykazano, że metoksalen niepoddany fotoaktywacji wywołuje mutację genów u bakterii, aberracje chromosomowe i wymianę chromatyd siostrzanych w hodowlach komórek ssaków. Istnieją także doniesienia, że wywołuje liczne guzy nerek, tkanki podskórnej i płuc u szczurów płci męskiej po podaniu doustnym dawek 37,5 oraz 75 mg/kg na dobę (5 x tygodniowo) przez okres do dwóch lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 95%
Glikol propylenowy
Kwas octowy lodowaty

Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy UVADEX może adsorbować do PCW i innych tworzyw sztucznych. Do podawania produktu leczniczego należy stosować wyłącznie zestaw zabiegowy do fotoferezy THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS wraz z odpowiednią aparaturą. Typowo sorpcja produktu leczniczego UVADEX do plastiku w obiegu fotoaktywacji fotoferezy w którymkolwiek z aparatów podczas zabiegu fotoferezy wynosi około 30%. Po pobraniu produktu leczniczego UVADEX do plastikowej strzykawki należy go natychmiast wstrzyknąć do worka fotoaktywacji.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w fiolkach z oranżowego szkła typu 1 zamkniętych korkami z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem z zamknięciem typu flip-off, w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania: 12 x 10 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Uvadex nie należy rozcieńczać. Zawartość fiołki, natychmiast po pobraniu do strzykawki, należy wstrzyknąć do aparatury do fotoferezy THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS. Nie wstrzykiwać pacjentom bezpośrednio.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego należy sprawdzić „Instrukcję obsługi aparatu THERAKOS CELLEX lub UVAR XTS”.

Jeśli produkt leczniczy Uvadex znajdował się w plastikowej strzykawce przez dłużej niż godzinę, należy go wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Therakos Europe Ltd,
College Business & Technology Park,
Cruiserath, Blanchardstown,
Dublin 15,
Ireland

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15861

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2009-08-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO