1 LEGEMIDLETS NAVN

UVADEX 20 mikrogram/ml oppløsning til blodfraksjonsmodifisering.

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 20 mikrogram metoksalen.
1 hetteglass på 10 ml inneholder 200 mikrogram metoksalen.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Legemidlet inneholder 5 % (v/v) etanol og hver dose inneholder inntil 217 mg alkohol. Det inneholder også under 1 mmol natrium (23 mg) per administrert dose (maksimalt volum 5,6 ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Oppløsning til blodfraksjonsmodifisering.

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

UVADEX brukes sammen med THERAKOS CELLEX fotoferesesystem til palliativ behandling av hudmanifestasjoner (flekkvis plaque, uttalt plaque, erytrodermi) av fremskredet (T2 – T4) kutant T-cellelymfom (CTCL), bare hos pasienter som ikke har respondert på andre former for behandling (f.eks. PUVA-terapi, systemiske kortikosteroider, caryolysin, interferon alfa).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne
I løpet av hver fotoferesebehandling med UVADEX beregnes dosen av UVADEX i henhold til behandlingsvolumet (som vises på displayet) ved hjelp av følgende formel:

Behandlingsvolum x 0,017 ml UVADEX for hver behandling

For eksempel: Behandlingsvolum = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml UVADEX

Barn
Sikkerhet og effektivitet av UVADEX er ikke klinisk vurdert hos barn.

Nyre- eller leversvikt
UVADEX er ikke klinisk evaluert hos pasienter med nyre- eller leversvikt (se pkt. 4.4.).

Administrasjonsmåte

Ekstrakorporal bruk

Må ikke injiseres direkte i pasienten.

Ved fotofereseprosessen koples pasienten til THERAKOS CELLEX- instrumentet via et kateter. Røde blodlegemer skilles fra de hvite blodlegemene og plasma i sentrifugeskålen. De røde blodlegemene og overflødig plasma føres tilbake i pasienten, mens lettcellelaget (leukocyttanriket blod) og noe plasma samles i fotoaktiveringsposen på siden av instrumentet. Syklusen for oppsamling av lettcellelaget gjentas tre eller seks ganger, avhengig av størrelsen på sentrifugeskålen som brukes i instrumentet.

Foreskrevet mengde UVADEX injiseres i resirkuleringsposen før fotoaktiveringsfasen. I løpet av fotoaktiveringen sirkuleres hele tiden det leukocyttanrikede blodet gjennom fotoaktiveringskammeret (fotoreseptoren) i opptil 90 minutter mens det eksponeres for UVA-lys (1-2 J/cm^2) fra en rekke med UVA- lamper.

Ved utgangen av fotoaktiveringssyklusen reinfuseres de fotoaktiverte cellene i pasienten ved hjelp av tyngdekraft. Anbefalt reinfusjonstid er 15-20 minutter. Hele fotofereseprosessen tar opp til 3 timer.

Pasienten bør få behandling to påfølgende dager hver måned i seks måneder. For pasienter som ikke viser adekvat respons på behandlingen etter åtte behandlingsøkter, kan behandlingsplanen økes til to påfølgende dager annen hver uke i de neste tre månedene.

En "adekvat respons" anses å være en forbedring på 25 % i hudvurderingen (se nedenfor), som opprettholdes i minst 4 uker.

Vurdering av huden:

Alvorlighetsgraden på hudlesjonene skal vurderes for hver av de 29 kroppsområdene (i likhet med de som brukes ved vurdering av brannskader) fra 0 til 4, i henhold til følgende skala:

0 = normal hud
0,5 = bakgrunn normal, med spredt erytempapel
1 = minimal erytem og ødem. Ikke skjell- eller fissurdannelse
2 = betydelig erytem og ødem. Ikke skjell- eller fissurdannelse
3 = submaksimalt erytem, skjelldannelse og ødem. Ikke fissurdannelse eller ektropion
4 = mest alvorlig. Universell involvering med maksimalt erytem, ødem og skjelldannelse, noe fissurdannelse eller ektropion

Hver alvorlighetsgrad skal så multipliseres med prosentandelen av kroppsflaten for å komme frem til områdescore. Områdesummene legges så sammen for å komme frem til den totale hudvurderingen.

En forbedring på 25 % er en klinisk signifikant endring som vanligvis forbindes med omfanget av den generelle sykdomsbyrden (grad av blod- og lymfeknuteinvolvering med maligne T-lymfocytter), ettersom en forbedring i hudmanifestasjonene til sykdommen medfølges av en parallell forbedring i den systemiske sykdommen. For at ikke kortvarige små forbedringer og forverringer i hudlesjonene skal forveksles med en reell forbedring, må alle positive endringer i hudlesjonene ha vart i minst fire uker før de anses som klinisk signifikante.

Antallet administrerte fotofereseøkter bør ikke overskride 20 på seks måneder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet til det aktive stoffet eller hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.
Tidligere idiosynkratisk eller overfølsomhetsreaksjon på metoksalen, psoralensammensetninger eller noen av hjelpestoffene.

Samtidig melanom, basalcelle- eller skvamøscelle-hudkarsinom.

Bruk hos seksuelt aktive menn og kvinner i fertil alder med mindre egnet prevensjon benyttes under behandlingen (se pkt. 4.6).

Ved graviditet og amming

Afaki

Kontraindikasjoner på fotoferesemetoden:

Fotosensitive lidelser (f.eks. porfyri, systemisk lupus erythematosus eller albinisme).

Tolererer ikke ekstrakorporalt volumtap (f.eks. på grunn av alvorlig hjertesykdom, kraftig anemi osv.).

Flere hvite blodlegemer enn 25 000 mm^3.

Tidligere splenektomi.

Koagulasjonsforstyrrelser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bare leger med spesialkompetanse innen diagnostisering og behandling av kutant T-cellelymfom og spesialopplæring og erfaringer fra bruk av THERAKOS CELLEX fotoferesesystemet, skal bruke UVADEX. Psoralen og ultrafiolett strålebehandling må benyttes under konstant overvåking av slik lege. På grunn av mulighetene for synsskade må pasienten informeres av legen om risikoen denne behandlingen innebærer. UVADEX må kun brukes ex vivo og administreres direkte til fotoaktiveringsposen. Oppstår uplanlagt skade av blodet under inngrepet (f.eks. alarm for >43ºC), må blodet bare reinfuseres i pasienten hvis det ikke har oppstått hemolyse.

Forholdsregler i forbindelse med prevensjon: Både menn og kvinner som behandles med UVADEX, må benytte egnet prevensjon både under og etter at fotoferesebehandlingen er fullført.

Kataraktgenisitet: Eksponering for store doser UVA forårsaker katarakter hos dyr, en virkning som forsterkes ved administrasjon av metoksalen oralt. Da konsentrasjonen av metoksalen i linsen hos menneske står i forhold til serumnivået, blir konsentrasjonen betydelig lavere etter

metoksalenbehandling ex vivo (med UVADEX) sammenlignet med det som ses etter oral administrasjon. Hvis linsen eksponeres for UVA mens metoksalen er til stede i linsen, kan likevel fotokjemisk aktivitet føre til irreversibel binding av metoksalen til protein- og DNA-komponenter i linsen. Derfor må pasientens øyne beskyttes mot UVA-lys ved bruk UVA opake solbriller som sitter tett rundt hele øyeområdet under behandlingen og i løpet av de neste 24 timene

Bivirkninger i huden: Etter oral administrasjon av psoralen, der serumkonsentrasjonene kan overskride 200 nanogram/ml, kan eksponering for sollys eller ultrafiolett stråling (til og med gjennom vindusglass) føre til alvorlige brannskader og langsiktig "prematur aldring" av huden. Ekstrakorporal bruk av UVADEX er forbundet med en svært mye lavere systemisk eksponering for metoksalen (over 80 % av blodprøvene som er tatt 30 minutter etter reinfusjon av det fotoaktiverte lettcellelaget, hadde metoksalennivåer < 10 nanogram/ml, og midlere plasmametoksalenkonsentrasjon var omtrent 25 nanogram/ml). Mengden fototoksisitet fra disse nivåene er imidlertid ikke systematisk undersøkt. Derfor bør pasientene som en forholdsregel unngå eksponering for sollys i løpet av de første 24 timene etter fotoferesebehandlingen.

Hudvurderingen kan påvirkes hvis pasienten nylig har solt seg.

Nedsatt nyrefunksjon: Selv om flere pasienter som har fått nyretransplantasjoner og har dårlig nyrefunksjon har vært behandlet med fotoferese ved bruk a UVADEX, er lite informasjon tilgjengelig om bruken av UVADEX hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen ekstra forholdsregler, som dosereduksjon eller lengre beskyttelse mot UV-lys, ble truffet hos de få nyretransplanterte pasientene som har gjennomgått fotoferesebehandling, og metoden ble godt tolerert og hadde god effekt.

Leversykdommer: Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig om bruk av fotoferese ved hjelp av UVADEX hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Fordi hepatisk biotransformasjon er nødvendig for utskillelse av urin, er det mulig at nedsatt leverfunksjon kan føre til at halveringstiden for metoksalen forlenges. Dette kan føre til mer langvarig fotosensitivitet og dermed kreve fortsatte forholdsregler mot eksponering for sollys utover de første 24 timene etter fotoferesebehandlingen. De potensielle fordelene ved fotoferesebehandlingen bør vurderes opp mot en mulig risiko før behandlingen igangsettes.

Pediatriske pasienter: UVADEX har ikke vært klinisk vurdert hos barn.

Alkoholinnhold: Dette legemidlet inneholder små mengder av 5 % (v/v) etanol, og hver dose (maksimumsvolum på 5,6 ml) inneholder inntil 217 mg alkohol (etanol), som tilsvarer 3,1 mg/kg per 5,6 ml dose. Mengden i én 5,6 ml dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 6 ml øl eller 3 ml vin.
Ved ekstrakorporal administrasjon forventes systemisk eksponering å være lav, og klinisk effekt har ikke vært klar. Forskrivere må imidlertid være oppmerksomme på de potensielle effektene av andre medisiner, og det tilrådes å utvise forsiktighet ved leversykdom, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller sykdom.

Natrium innhold
UVADEX inneholder mindre enn 1 mmol sodium (23 mg) per dosering som er administrert (maksimum volum 5,6 ml).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om metoksalen har vist seg å kunne både indusere og hemme leverenzymer, ser det ut som det hos mennesker hovedsakelig fungerer som en effektiv hemmer av hepatiske mikrosomale oksidative metabolske prosesser, inkludert, men ikke begrenset til, CYP1A2, 2A6 og 2B1. Derfor

forventes det at interaksjoner oppstår mellom metoksalen og andre legemidler der metabolismen omfatter cytokrom P450-systemet i leveren. Clearance av koffein og antipyrin er påvist markert redusert etter metoksalenbehandlingen. Derfor kan inntak av andre P450-substrater føre til forlenget halveringstid på metoksalen og følgelig føre til forlenget fotosensitivitet og således kreve kontinuerlige forholdsregler mot eksponering til sollys utover 24 timer etter fotoferesebehandling.Studier har vist at metoksalen også reduserer den metabolske aktiveringen av paracetamol hos dyr og mennesker, trolig som en konsekvens av metoksalenassosiert hemming av hepatisk cytokrom P450-oksidativ omdanning av paracetamol.

Én rapport beskriver en pasient med psoriasis og epilepsi der fenytoinadministrasjon fremkalte økt metabolisme av metoksalen, noe som førte til lave nivåer av metoksalen og manglende effekt av PUVA-behandlingen. Bruk av valproat i stedet for fenytoin førte til en økning på tre til fire ganger så høye metoksalennivåer, slik at disse nådde formodet terapeutisk område.

I blodet bindes metoksalen vanligvis i høy grad til albumin, men kan forskyves av en rekke legemidler, som dicoumarol, prometazin og tolbutamid. Som kumarinderivat er det trolig at metoksalen bindes til warfarinstedet til albumin, noe som kan være av klinisk signifikans hvis begge legemidlene administreres samtidig. Av legemidlene som er undersøkt, var det imidlertid bare tolbutamid ved terapeutiske konsentrasjoner som forskjøv metoksalen fra bindingsstedet sitt i et klinisk relevant omfang. Samtidig bruk av metoksalen og tolbutamid kan derfor føre til økt fotosensitivitet.

En bør utvise spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter som samtidig behandles (enten topisk eller systemisk) med kjente fotosensibiliserende stoffer. Slike stoffer omfatter fluorokinolon, furosemid, nalidiksinsyre, fenotiazin, retinoider, sulfonamid, sulfonylurea, tetracyklin og tiazid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon: Både menn og kvinner som behandles med UVADEX, må benytte egnet prevensjon både i løpet av og etter at fotoferesebehandlingen er fullført.

Graviditet
Selv om det ikke er erfaring fra bruk av UVADEX hos mennesker ved graviditet, antyder data fra dyreforsøk at metoksalen kan forårsake fosterskade hvis det administreres til gravide kvinner. Derfor kontraindiseres UVADEX hos kvinner som er, eller som kan bli gravide (se pkt. 4.3).

Amming
Det er ikke kjent om metoksalen utskilles i morsmelk. Derfor, og på grunn av de farmakodynamiske egenskapene til UVADEX, er amming en kontraindikasjon.

Fertilitet
Det er ikke utført fertilitetsstudier for å vurdere reproduksjonstoksisiteten til UVADEX.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av muligheten for forbigående kardiovaskulær ustabilitet og anbefalingen om at pasienter bruker solbriller etter fotoferese, er det trolig at fotoferesebehandling med UVADEX vil forårsake mindre til moderate bivirkninger, og pasientene bør ikke kjøre eller bruke maskiner umiddelbart etter fotoferese.

4.8 Bivirkninger

Ved den kliniske studien av fotoferese/UVADEX (CTCL 3) var bivirkningene vanligvis milde og forbigående, og i de fleste tilfellene forbundet med underliggende patologi. Kvalme og oppkast (vanligvis forbundet med metoksalen ved oral administrasjon) ble bare rapportert én gang hver hos to pasienter, hvilket representerer en forekomst på 3,9 % i studien.

Følgende bivirkninger var forbundet med fotoferesen ved behandling av CTCL:

Hendelse	**CTCL 3 UVADEX**		**CTCL 1 & 2 Oral metoksalen**	
	Antall pasienter (%) **N=51**	**Samlet antall behandlinger** **Antall behandlinger = 1032**	**Antall pasienter (%)** **N=96**	**Samlet antall behandlinger** **Antall behandlinger = 4319**
Hypotensjon	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Forbigående feber 6-8 timer etter reinfusjon av foto aktiverte celler	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Komplikasjoner ved venøs tilgang	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infeksjon	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Bivirkninger forbundet med fotoferesen fra andre kliniske erfaringer (kliniske studier) med UVADEX vises nedenfor.

Hendelse	**Andre kliniske erfaringer fra undersøkelser med UVADEX**	
	per pasienter	**per antall behandlinger**
Hypotensjon	< 2/100	<8/10.000
Forbigående feber 6- 7 timer etter reinfusjon av foto aktiverte celler	< 1/100	<2 /10.000
Komplikasjoner ved venøs tilgang	< 5/100*	<4/1000**
Infeksjon/ kateterforbundet infeksjon/ sepsis	< 4/100	<2/1000

* To tredjedeler av pasientene hadde progressiv systemisk sklerose.
** 22 av de 30 forekomstene oppsto hos pasienter med progressiv systemisk sklerose.

Små, men statistisk signifikante endringer oppsto for flere biokjemiske og hematologiske parametre under behandling av CTCL med UVADEX. Disse anses ikke å være av klinisk relevans, og oppsummeres nedenfor.

Endringer i statistisk signifi kante laboratorieverdier
Gjennomsnitt (Mean) ± Standardavvik (SD)

Parameter	**N**	**Baseline**	**Endelig**	**Delta**
Albumin (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Kalsium (mg/dl)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	-0,3
Hematokrit (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hemoglobin (g/dl)	51	13,8 ± 1,4	12,7 ± 1,6	-1,1

Kalium (milliekvivalenter per liter)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-0,3
Røde blodlegemer ($x10^{12}$/l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Bivirkningstabell

Følgende liste over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og etter erfaring fra tidligere markedsføring. Listen under er delt opp i organ-system klasser og frekvens: veldig vanlig (1/10), vanlig (1/100 til < 1/10), uvanlig (1/1,000 til < 1/100), sjelden (1/10,000 to < 1/1,000), og ukjent (kan ikke kalkuleres av tilgjengelig data).

Organ-system klasser	**Bivirkning(er)**	**Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner	Vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi	Vanlig
Hjertesykdommer	Hypotensjon	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme og oppkast	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Lysfølsom reaksjon	Uvanlig
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Forbigående feber & vanskeligheter ved venøs tilgang	Vanlig

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutte dyreforsøk antyder en høy sikkerhetsmargin, og det er svært usannsynlig at farlige overdoser vil forekomme.

Det foreligger ingen erfaringer med overdosering av UVADEX hos mennesker, men ett tilfelle av overdosering av oral metoksalen er registrert i medisinsk dokumentasjon. En 25 år gammel kvinne svelget en dose som tilsvarte omtrent 85 mg/kg kroppsvekt (dvs. omtrent 140 ganger terapeutisk dose av oral metoksalen). De største symptomene på forgiftning var kvalme, oppkast og svimmelhet. Pasienten ble holdt i et mørkt rom, og hjertefunksjonen ble overvåket. Hun tilfrisknet uten sekvele og ble skrevet ut fra sykehuset 36 timer etter at hun ble lagt inn.

Ved overdose av metoksalen må pasienten holdes i et mørkt rom i minst 24 timer.

THERAKOS CELLEX instrumentet er utformet for å tilføre et optimalt nivå UVA-energi til den leukocyttanrikede blodfraksjonen når eksponeringstiden for UVA er stilt til 1,5 time ved slutten på blodtakingen. Ved overeksponering for UVA-energi av den leukocyttanrikede blodfraksjonen ut over 30 minutter ekstra, må ikke de fotoaktiverte cellene føres tilbake til pasienten.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, ATC kode: LO3AX.

Virkningsmekanismen
Metoksalen er et lysfølsomhetsfremkallende stoff som hovedsakelig akkumuleres i epidermale celler.

Selv om fotokjemoterapi har vært brukt klinisk i mange år, er ikke virkningsmekanismen til behandlingen fullt ut klarlagt. Selv om den nøyaktige virkningsmekanismen ikke er påvist, er det allment akseptert at molekylprosessene som fører til apoptosisk celledød innebærer innføring av metoksalen til det dobbeltstrengede DNA-molekylet innenfor nukleus. Nukleinsyrefurokumarinsammensetningen som dannes ved denne innføringsprosessen, innebære svake bindingskrefter, som Van der Waals, hydrogenbinding og hydrofile krefter. Dannelsen kan enkelt reverseres, og i fravær av fotoaktivering, er den uten farmakologisk betydning. Ved aktivering etter eksponering for UVA-lys bindes metoksalen imidlertid til pyrimidinbasene til nukleinsyren (tymin, cytosin og uracil), og danner kovalente kryssforbindelser mellom de to DNA-strengene. Reaksjonen oppstår på noen få mikrosekunder, og når bestrålingen fjernes, går virkestoffet umiddelbart tilbake til sin inerte form. Farmakodynamiske effekter

Dannelsen av fotoadduksjonene fører til proliferasjonsstans av lymfocytter, og disse dør over en periode på omtrent 72 timer. Denne akutte virkningen på T-cellene er trolig en mindre effekt når det gjelder terapeutisk effektivitet. Det finnes et økende bevisgrunnlag for at fotoferese kan fungere som en immunmodulator og føre til en forsterkning av den systemiske antitumorresponsen.

Klinisk effekt og sikkerhet
Effekten til UVADEX er påvist i en enkelarm, ukontrollert, åpen multisenterstudie, hos 51 pasienter. Pasienter som hadde tumorer med en diameter på 5 mm eller mer, og pasienter som hadde klinisk CTCL-involvering av lever, milt, benmarg eller andre innvoller, ble ekskludert fra denne studien. I løpet av de første seks månedene av behandlingen, ble det rapportert at 17/51 (33 %) hadde en adekvat klinisk respons. Definisjonen på hva adekvat klinisk respons innebærer, er tatt med i punkt 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Farmakokinetikken til intravenøst administrert metoksalen er studert hos tre grupper med friske frivillige som fikk 5, 10 eller 15 mg metoksalen infundert over 60 minutter. Farmakokinetikken til metoksalen kunne best beskrives ved hjelp av en mammillarmodell i tre deler der volum og clearance var proporsjonalt med vekt. Midlere farmakokinetiske parametere vises i tabellen nedenfor.

Sammendrag av farmakokinetiske parametere for intravenøst administrert metoksalen

	C_{max} (nanogram ml^{-1})	**AUC (nanogram ml^{-1} min)**	**Clearance ($l\ kg^{-1}\ min^{-1}$)**	**MRT (min)**	**V_{ss} ($l\ kg^{-1}$)**
5 mg dose (n=6)					
Gjennomsnitt	60,2	4756	0,012	50,4	0,52
Standardavvik	10,4	978	0,0035	35,1	0,022
10 mg dose (n=6)					
Gjennomsnitt	138,7	11626	0,011	56,8	0,61
Standardavvik	33,3	3366	0,0018	16,5	0,09
15 mg dose (n=6)					
Gjennomsnitt	195,8	16340	0,014	58,5	0,81
Standardavvik	89,2	8474	0,0034	23,9	0,34

I det kliniske studien som ble utført med UVADEX, var metoksalenkonsentrasjonen i plasma 30 minutter etter reinfusjon av de fotoaktiverte cellene mindre enn 10 nanogram/ml for 82 % av de 754 målte prøvene. Midlere metoksalennivå i plasma var omtrent 25 nanogram/ml.

Distribusjon: Resultatene av autoradiografiske studier viste at psoralener hos rotter distribueres til de fleste organer, men bindingen ser ut til å være kortvarig og reversibel. Andre studier av rotter har vist høyest konsentrasjon av virkestoffet i leveren og nyrene og et fett/muskel-forhold på 3:1. Bindingen til humant albumin er høy (80-90 %).

Biotransformasjon: Hos mennesker gjennomgår metoksalen en nesten komplett biotransformasjon der lite eller intet uendret virkestoff påvises i urin eller feces. Både konjugerte og ukonjugerte metabolitter er identifisert. Den lille mengden data som er tilgjengelig om aktiviteten til metabolittene, antyder at de ikke har den farmakologiske aktiviteten til hovedsammensetningen.

Eliminering: Hos mennesker gjenfinnes så godt som intet uendret metoksalen i urin eller feces etter oral administrasjon. Ved studier med radiomerking var utskillingen av radioaktivitet via urin i gjennomsnitt 74 % 48 timer etter dosering. Utskilling av metoksalen og dets metabolitter i gallen, som målt ved påvisning i feces, var relativt liten, på 14 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske effekter ble kun observert ved signifikant større eksponeringer enn maksimal human eksponering, noe som antyder liten relevans ved klinisk bruk, unntatt som beskrevet i de andre punktene *(se pkt. 4.4).*

Ingen potensielle manifestasjoner på toksisitet ble identifisert som et resultat av en fire ukers simuleringstoksisitetsstudie hos hunder som ble utsatt for ekstrakorporal fotoferese ved 1-2 J/cm² til sammen åtte ganger, der UVADEX ble tilsatt lettcellelaget i konsentrasjoner på 100 og 500 nanogram/ml.

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter har antydet at metoksalen påvirker fosterveksten, levedyktigheten og den morfologiske utviklingen ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret.

Fertilitetsstudier for å vurdere reproduktiv toksisitet av UVADEX er ikke utført.

Potensialet for fototoksisitet er studert i omfattende grad i dyremodeller. Manifestasjoner av fototoksisk respons er identifisert i hud og øyne etter oral dosering og i leveren etter intraperitoneal dosering. Studier av mennesker har vist at det er usannsynlig at fototoksisk respons vil oppstå med mindre det oppnås en systemisk eksponering på minst 30 nanogram/ml. Fordi plasmakonsentrasjonene av metoksalen etter reinfusjon av leukocyttanriket plasma etter fullføring av ekstrakorporal fotoferese er konsekvent under påvisningsnivået (10 nanogram/ml), er funnene fra dyreforsøk av begrenset relevans i forbindelse med bruk av UVADEX.

Noen eksperimentelle studier har antydet at metoksalen kan øke mottakeligheten for hudkarsinogenese på grunn av eksponeringen for UV-lys. Ikke-fotoaktivert metoksalen er påvist å fremkalle genmutasjoner hos bakterier og kromosomavvik og søsterkromatidutveksling i kulturdyrkede mammillarceller, og er rapportert å ha fremkalt en stor mengde tumorer i nyrer, lunger og subkutant hos hannrotter etter oral administrasjon ved doser på 37,5 og 75 mg/kg/dag (5 x ukentlig) i opptil 2 år.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol 95 %
Propylenglykol
Iseddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Natriumhydroksid

6.2 Vann til injeksjonsvæskeUforlikeligheter

UVADEX kan tas opp av PVC og annen plast. Bare THERAKOS CELLEX fotoferesesett som leveres til bruk med instrument skal brukes til å administrere dette legemiddelet. Typisk opptak av UVADEX av plast i instrumentenes fotoaktiveringskrets ved fotoferesebehandling er omtrent 30 %. Etter at UVADEX er trukket inn i en plastsprøyte, må det umiddelbart injiseres i fotoaktiveringsposen.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje type og innhold

10 ml oppløsning i ravgule hetteglass av glass (type 1) med laminerte propper (butylgummi laminert med fluorkarbonpolymerfilm), forseglet med flipp-korker av aluminium. Pakningsstørrelse: 12 x 10 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

UVADEX må ikke fortynnes. Innholdet i hetteglasset skal injiseres i THERAKOS CELLEX fotoferesesystem umiddelbart etter at det trekkes opp i en sprøyte. Må ikke injiseres direkte i pasienten.

Les brukerhåndboken til THERAKOS CELLEX-systemet før du bruker dette legemiddelet.

UVADEX som har vært eksponert for en plastsprøyte i mer enn én time, må kastes.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Ireland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3888

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

27.05.2009/18.04.2010

10 OPPDATERINGSDATO (FOR DELVIS OPPDATERING)

22.01.2024