

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 fiolka o pojemności 10 ml zawiera 200 mikrogramów metoksalenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 5% (objętościowych, v/v) etanolu, a każda dawka zawiera do 217 mg alkoholu. Ponadto zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (o maksymalnej objętości 5,6 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

Produkt leczniczy Uvadex jest stosowany w połączeniu z aparatem do fotoferezy THERAKOS CELLEX 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 ogólnoustrojowo, chlormetyna, interferon alfa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Podczas każdego zabiegu fotoferezy z użyciem produktu leczniczego Uvadex dawka produktu leczniczego Uvadex jest obliczana w zależności od objętości podlegającej zabiegowi (która jest wyświetlana na panelu wyświetlacza urządzenia) z zastosowaniem wzoru:

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

Na przykład: Objętość podlegająca zabiegowi = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml produktu leczniczego Uvadex

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uvadex w warunkach

klinicznych u dzieci w ramach tego wskazania.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano produktu leczniczego Uvadex w warunkach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie pozaustrojowe.

Nie wstrzykiwać pacjentom bezpośrednio.

W procesie fotoferezy pacjent jest podłączony do aparatu THERAKOS CELLEX 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.

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 lamp UVA.

Po zakończeniu cyklu fotoaktywacji fotoaktywowane komórki podlegają reinfuzji do pacjenta za pomocą sił grawitacji przy zalecanym 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 skóry (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 zwykle związana ze stopniem ogólnego obciążenia chorobą (stopień zajęcia krwi i węzłów chłonnych złośliwymi limfocytami T), przy czym poprawie objawów skórnych choroby towarzyszy równoległa poprawa w zakresie choroby

ogólnoustrojowej. Dla uniknięcia pomylenia krótkotrwałych, umiarkowanych, pojawiających się i zanikających zmian skórnych z rzeczywistą poprawą, wszelkie pozytywne zmiany w obrębie objawów skórnych powinny utrzymywać się przynajmniej przez cztery tygodnie, aby można je uznać za zmiany istotnie klinicznie.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze występowanie reakcji idiosynkratycznej lub reakcji nadwrażliwości na metoksalen, związki psoralenu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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).

Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią.

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 ciężką chorobą serca, ciężką niedokrwistością itp.).

Liczba białych krwinek powyżej 25 000 na 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. 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 powstawania zaćmy

Ekspozycja na duże dawki promieniowania UVA powoduje zaćmę u zwierząt, a efekt ten jest

wzmacniany 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 metoksalenem (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 podczas cyklu leczenia oraz przez kolejne 24 godziny po zabiegu poprzez noszenie okularów słonecznych z boczną osłoną, nieprzepuszczających promieni UVA.

Działanie niepożądane na skórę

Doustne dawki związków psoralenu (np. metoksalenu), po których następuje ekspozycja na promieniowanie UVA, są stosowane w terapii PUVA. Stężenia psoralenu w surowicy mogą przekraczać 200 ng/ml w terapii PUVA, a ekspozycja na działanie światła słonecznego lub promieniowanie ultrafioletowe (nawet przez szyby okienne) może powodować ciężkie oparzenia, a w dalszej perspektywie „przedwczesne starzenie się” skóry.

Z pozaustrojowym stosowaniem produktu leczniczego Uvadex wiąże się znacznie mniejsza ogólnoustrojowa ekspozycja na metoksalen. Nasilenie fototoksyczności, związanej z małymi stężeniami metoksalenu, nie było jednak systematycznie badane. Z tego też względu, dla ostrożności, pacjenci powinni unikać wystawienia na działanie światła słonecznego w ciągu 24 godzin, następujących po zabiegu fotoferezy.

Terapia PUVA wiąże się z zależnym od dawki rozwojem raka płaskonabłonkowego, raka podstawnokomórkowego i prawdopodobnie czerniaka złośliwego. Nie ma dowodów na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia tych nowotworów skóry w przypadku pozaustrojowego stosowania produktu leczniczego UVADEX, niemniej jednak pacjentów ze współistniejącym rakiem podstawnokomórkowym, rakiem płaskonabłonkowym lub czerniakiem złośliwym należy kontrolować w kierunku dowolnych zmian dotyczących współistniejących raków skóry.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Pomimo, że stosowano fotoferezę z użyciem produktu leczniczego Uvadex u kilku pacjentów po transplantacji nerki z zaburzoną czynnością nerek, 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

Brak szczegółowych informacji na temat stosowania fotoferezy z użyciem produktu leczniczego Uvadex u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym, że dla wydalania produktu leczniczego z moczem konieczna jest biotransformacja wątrobowa, możliwe, że w przypadku zaburzeń czynności wątroby może nastąpić wydłużenie okresu półtrwania metoksalenu. Może to prowadzić do przedłużonej nadwrażliwości na światło i tym samym wymagać ciągłych środków ostrożności przed ekspozycją na światło słoneczne przez ponad 24 godziny po zabiegu fotoferezy. Przed rozpoczęciem zabiegu należy rozważyć, czy spodziewane korzyści związane z zabiegiem fotoferezy przewyższają możliwe ryzyko.

Dzieci i młodzież

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

Zawartość alkoholu

Produkt leczniczy zawiera małą ilość 5% (objętościowych, v/v) etanolu, a każda dawka (maksymalna objętość 5,6 ml) zawiera do 217 mg alkoholu (etanolu), co jest równoważne 3,1 mg/kg mc. w dawce

5,6 ml. Ilość alkoholu w jednej dawce 5,6 ml tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 6 ml piwa lub 3 ml wina.

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.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Uvadex zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na podawaną dawkę (o maksymalnej objętości 5,6 ml).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż wykazano, że metoksalen może zarówno indukować, jak i hamować enzymy wątrobowe, wydaje się, że u ludzi działa głównie jako silny inhibitor wątrobowych metabolicznych procesów utleniania mikrosomalnego, w tym m.in. CYP1A2, 2A6 i 2B1. Dlatego też, należy spodziewać się występowania interakcji między metoksalem a innymi produktami leczniczymi, których metabolizm wymaga udziału wątrobowego układu cytochromu P450. Wykazano, że klirens kofeiny i fenazonu jest znacznie obniżony po leczeniu metoksalem. W związku z tym, przyjęcie innych substratów P450 może powodować wydłużenie okresu półtrwania metoksalenu, a w konsekwencji wydłużyć nadwrażliwość na światło, co z kolei wymaga stosowania ciągłych środków ostrożności, zapobiegających wystawieniu na działanie światła słonecznego przez ponad 24 godziny po 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 z doniesień opisano pacjenta z łuszczycą i padaczką, u którego podanie fenytoiny wywołało zwiększony metabolizm metoksalenu, prowadzący do niskiego stężenia metoksalenu i niepowodzenia terapii PUVA. Zastąpienie fenytoiny przez walproinian spowodowało trzy- do czterokrotnego wzrost stężenia metoksalenu do hipotetycznego zakresu terapeutycznego.

We krwi metoksalen zwykle silnie wiąże się z albuminą, lecz może być wypierany 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 produkty lecznicze są podawane jednocześnie. Jednak spośród badanych produktów leczniczych jedynie tolbutamid w stężeniach terapeutycznych wypiera metoksalen z jego miejsca wiązania w stopniu istotnym klinicznie. Zatem, jednoczesne stosowanie metoksalenu i tolbutamidu może prowadzić do zwiększenia nadwrażliwości na światło.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Środki antykoncepcyjne: Zarówno mężczyźni, jak i kobiety leczeni produktem leczniczym Uvadex powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie trwania oraz po zakończeniu leczenia fotoferezą.

Ciąża

Pomimo braku doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uvadex u kobiet w okresie ciąży, dane

z badań na zwierzętach sugerują, że metoksalen podawany kobietom w okresie ciąży, może powodować uszkodzenia płodu. Dlatego też produkt leczniczy Uvadex jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość przemijającej niestabilności układu krążenia oraz zalecenia, aby po zabiegu fotoferezy pacjent nosił okulary przeciwsłoneczne, zabieg fotoferezy z wykorzystaniem produktu leczniczego Uvadex może powodować niewielkie lub umiarkowane działania niepożądane, a pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn bezpośrednio po zabiegu fotoferezy.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badania klinicznego nad zastosowaniem fotoferezy/productu 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 metoksalem) zgłoszono tylko raz u 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 (%)	Łączna liczba przypadków w odniesieniu do zabiegów	Liczba pacjentów (%)	Łączna liczba przypadków w odniesieniu do zabiegów
	N=51	Liczba zabiegów = 1032	N=96	Liczba zabiegów = 4319
Niedociśnienie tętnicze	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
Zakażenie	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 Uvadexz innych wskazań zostały przedstawione poniżej.

Zdarzenie	Inne doświadczenia z badań klinicznych z produktem leczniczym Uvadex	
	Według liczby pacjentów	Według liczby zabiegów
Niedociśnienie tętnicze	< 2/100	<8/10 000
Przemijająca gorączka 6–8 godz. po reinfuzji fotoaktywowanych komórek	< 1/100	<2 /10 000
Komplikacje w dostępie naczyniowym	< 5/100*	<4/1000**
Zakażenie / zakażenie związane z cewnikiem / posocznica	< 4/100	<2/1000

* dwie trzecie pacjentów z postępującą twardziną układową

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

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

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Poniższa lista działań niepożądanych została opracowana na podstawie doświadczeń z badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania w poniższej tabeli są przedstawione z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania: bardzo często (1/10); często (1/100 do < 1/10); niezbyt często (1/1 000 do <1/100); rzadko (1/10 000 do < 1/1 000) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie(-a) niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia serca	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przemijająca gorączka i powikłania w dostępie naczyniowym	Często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 odnotowano jeden przypadek przedawkowania doustnego metoksalenu. Kobieta w wieku 25 lat przyjęła 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 monitorowano czynność 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.

Aparat THERAKOS CELLEX został zaprojektowany tak, aby dostarczać optymalny poziom energii UVA do frakcji krwi, wzbogaconej w leukocyty, gdy czas ekspozycji na promieniowanie UVA jest ustawiony na 1,5 godziny do końca pobrania 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: L03AX

Mechanizm działania

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.

Działanie farmakodynamiczne

Powstawanie 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 ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wchłanianie

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 badania klinicznego nad produktem leczniczym Uvadex stężenie metoksalenu w osoczu, 30 minut po reinfuzji aktywowanych światłem komórek, wynosiło poniżej 10 ng/ml w 82% z 754 badanych 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 ulega prawie całkowitej biotransformacji, przy czym w moczu lub kale stwierdza się niewielką ilość niezmienionej substancji czynnej lub nie stwierdza się jej wcale. 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 ogólnoustrojowej 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 1 N
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 wraz z odpowiednią aparaturą. Typowo sorpcja produktu leczniczego Uvadex do plastiku w obiegu fotoaktywacji fotoferezy w aparacie 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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Therakos Europe Ltd, Suite 1, Plaza 211, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 AP2D, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15861

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 sierpień 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maj 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17 luty 2026 r.