

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Uvadex 20 mikrogram/ml lösning för modifiering av blodfraktion

2. KVANTITATIV OCH KVALITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 20 mikrogram metoxalen.

En injektionsflaska på 10 ml innehåller 200 mikrogram metoxalen.

Hjälpämnen med känd effekt

Produkten innehåller 5% (v/v) etanol och varje dos innehåller upp till 217 mg alkohol. Det innehåller även mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per administrerad dos (maximal volym 5,6 ml).

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för modifiering av blodfraktion.

Klar, färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Uvadex används tillsammans med THERAKOS CELLEX fotoferessystem vid palliativ behandling av hudmanifestationer (fläckvis plack, utbredd plack, erytrodermi) av framskriden (T2–T4) kutant T-cellslymfom (CTCL), enbart till patienter som inte har svarat på andra former av behandling, (t.ex. PUVA-behandling, systemiska kortikosteroider, mekloreteramin, interferon alfa).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Under varje fotoferesbehandling med Uvadex, beräknas dosen Uvadex efter behandlingsvolymen (som visas på avläsningspanelen på instrumentet) med hjälp av formeln:

Behandlingsvolym x 0,017 ml Uvadex för varje behandling

Till exempel: Behandlingsvolym = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml Uvadex

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Uvadex för barn har inte utvärderats kliniskt för denna indikation.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Uvadex har inte utvärderats kliniskt för patienter med nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Administreringsätt

Extrakorporeal användning.

Skall inte injiceras direkt i en patient.

Under fotoferesproceduren kopplas patienten till THERAKOS CELLEX-instrumentet via en kateter. Röda blodkroppar separeras från vita blodkroppar och plasma i centrifugskålen. De röda blodkropparna och överskott av plasma återgår till patienten medan lättcellskoncentratet ('buffy coat', dvs. leukocytoberikat blod) och en del plasma samlas upp i fotoaktiveringspåsen som finns på utsidan av instrumentet. Cykeln för uppsamling av buffy coat upprepas tre eller sex gånger, beroende på storleken på den centrifugskål som används i instrumentet.

Den föreskrivna mängden Uvadex injiceras i recirkulationspåsen före fotoaktiveringsfasen. Under fotoaktivering cirkulerar det leukocytoberikade blodet kontinuerligt genom fotoaktiveringskammaren (fotoceptor) i maximalt 90 minuter medan det exponeras för UVA-ljus (1-2 J/cm²) från en ramp med UVA-lampor.

Vid slutet av fotoaktiveringscykeln reinfunderas de fotoaktiverade cellerna i patienten med hjälp av tyngdkraften. Den rekommenderade tiden för reinfusion är 15–20 minuter. Hela fotoferesproceduren tar upp till 3 timmar.

Patienten ska behandlas i två på varandra följande dagar varje månad i sex månader. Patienter som inte visar ett tillfredsställande svar på behandlingen efter åtta behandlingstillfällen kan få sitt behandlingsschema ökat till två på varandra följande dagar varannan vecka under de närmaste tre månaderna.

Ett "tillfredsställande svar" anses vara 25 % förbättring av hudpoängen (se nedan) vilken kvarstår i minst 4 veckor.

Bestämning av hudpoäng:

Svårighetsgraden hos hudlesioner ska bestämmas för vart och ett av 29 kroppsområden (liknande de som används för bedömning av brännskador) från 0 till 4 enligt följande skala.

0 = normal hud

0,5 = normal bakgrund med spridda erytemblemor

1 = minimalt erytem och ödem, utan fjällning eller sprickor

2 = påtagligt erytem, utan fjällning eller sprickor

3 = submaximalt erytem, fjällning och ödem. Inga sprickor eller ektropion

4 = mycket allvarlig. Omfattande spridning med maximalt erytem, ödem och fjällning. Samtliga sprickor och ektropion

Varje poäng för svårighetsgrad ska sedan multipliceras med kroppsområdets procentuella andel för att ge en av områdespoängen.

Alla områdespoäng adderas sedan för att ge den totala hudpoängen.

En förbättring på 25 % är en kliniskt signifikant förändring som i typiska fall har samband med omfattningen av den totala sjukdomsbördan (graden av inblandning av blod och lymfnoder med maligna T-lymfocyter), eftersom en förbättring av sjukdomens hudmanifestationer åtföljs av samtidig förbättring av systemisk sjukdom. För att undvika att kortvariga, lindriga, tilltagande och

avtagande hudlesioner förväxlas med en verklig förbättring, måste alla positiva förändringar av hudlesioner kvarstå i minst fyra veckor för att anses vara kliniskt signifikanta.

Antalet fotoferestillfällen ska inte överstiga 20 på sex månader.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Anamnes med idiosynkratisk reaktion eller överkänslighetsreaktion mot metoxalen, psoralenföreningar eller något av hjälpämnena.

Användning till sexuellt aktiva män och kvinnor i fertil ålder om inte effektiva preventivmetoder används under behandling (se avsnitt 4.6).

Under graviditet och amning

Afaki

Kontraindikationer för fotoferesproceduren:

Ljuskänslig sjukdom (t.ex. porfyri, systemisk lupus erythematosus eller albinism).

Oförmåga att tolerera extrakorporeal volymförlust (t.ex. på grund av hjärtsjukdom, svår anemi osv.).

Mängden vita blodkroppar är större än 25 000 per mm³.

Tidigare splenektomi.

Koagulationsrubbningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast läkare som har specialkompetens inom diagnostik och behandling av kutant T-cellslymfom och som har specialutbildning och erfarenhet av THERAKOS CELLEX fotoferessystem ska använda Uvadex. Behandling med psoralen och ultraviolett strålning ska ske under ständig övervakning av en sådan läkare. På grund av riskerna för ögonskada, ska patienterna få fullständig information av läkaren om riskerna med denna behandling. Uvadex ska endast användas *ex vivo* administrerat direkt i fotoaktiveringspåsen.

Om det föreligger någon risk för oplanerad skada på blodet under proceduren (t.ex. > 43° C larmsignal ljuder), får blodet endast reinfunderas i patienten om hemolys inte har inträffat.

Preventivåtgärder

Både män och kvinnor som behandlas med Uvadex ska använda effektiva preventivmedel under och efter avslutad fotoferesbehandling.

Kataraktogenicitet

Exponering för stora doser UVA orsakar katarakter hos djur, en effekt som ökar av administrering av oralt metoxalen. Eftersom koncentrationen av metoxalen i den humana linsen är proportionell mot serumnivån, kommer koncentrationen att vara väsentligt lägre efter *ex vivo*-behandling med

metoxalen (med Uvadex) jämfört med vad man ser efter oral administrering. Om linsen exponeras för UVA under tiden metoxalen finns närvarande i linsen, kan en fotokemisk effect trots det leda till irreversibel bindning av metoxalen till protein och DNA i linsen. På grund av detta ska patientens ögon skyddas mot UVA-ljus med UVA-täta, omslutande solglasögon under behandlingscykeln och de följande 24 timmarna.

Hudbiverkningar

Orala doser av psoralenföreningar (t.ex. metoxalen) följt av exponering för UVA-strålning, används i PUVA-behandling. Serumkoncentrationerna av psoralen kan överstiga 200 ng/ml vid PUVA-behandling och exponering för solljus eller ultraviolett strålning (även genom fönsterrutor) kan ge allvarliga brännskador och, på lång sikt, "för tidigt åldrande" hos huden.

Extrakorporeal användning av Uvadex är förenad med avsevärt lägre systemisk exponering för metoxalen. Fototoxiciteten vid dessa låga nivåer av metoxalen har emellertid inte undersökts systematiskt. Därför bör patienter för säkerhets skull undvika exponering för solljus i 24 timmar efter fotoferesbehandling.

PUVA-behandling har kopplats till dosberoende utveckling av skivepitelcancer, basalcelskancer och möjligen malignt melanom. Det finns inga belägg för att risken för dessa hudcancerformer ökar vid extrakorporeal användning av UVADEX, men patienter med samtidig basalcelskancer, skivepitelcancer eller malignt melanom bör ändå övervakas med avseende på eventuella förändringar i sin hudcancer.

Nedsatt njurfunktion

Även om flera njurtransplantatmottagare med dålig njurfunktion har fått fotoferesbehandling med Uvadex, informationen om användningen av Uvadex hos patienter med nedsatt njurfunktion mycket knapphändig.

Inga extra försiktighetsmått, såsom minskning av dosen eller förlängt skydd mot UV-ljus, vidtogs hos det fåtal mottagare av njurtransplantat som genomgick fotoferesbehandling och behandlingarna tolererades väl och hade effekt.

Leversjukdomar

Ingen specifik information finns tillgänglig om användningen av fotoferes med Uvadex hos patienter med leversvikt. Eftersom leverbiotransformering är nödvändig för urinexkretion, är det möjligt att leversvikt kan ge förlängd halveringstid för metoxalen. Detta kan ge förlängd ljuskänslighet och därför kräva fortsatta försiktighetsåtgärder mot exponering för solljus under längre tid än 24 timmar efter fotoferesbehandling.

Pediatrisk population

Uvadex har inte utvärderats kliniskt hos barn

Alkoholinhåll

Läkemedlet innehåller små mängder, 5 % (v/v), etanol och varje dos (maximal volym 5,6 ml) innehåller upp till 217 mg alkohol (etanol), vilket motsvarar 3,1 mg/kg per 5,6 ml dos. Mängden alkohol i en dos på 5,6 ml av läkemedlet motsvarar mindre än 6 ml öl eller 3 ml vin.

Vid extrakorporeal administrering förväntas den systemiska exponeringen vara låg och en klinisk effekt har inte klargjorts. Förskrivare bör emellertid vara medvetna om de potentiella effekterna av andra läkemedel och försiktighet bör iakttas vid leversjukdom, alkoholism, epilepsi, hjärnskador eller hjärnsjukdomar.

Natriuminnehåll

Uvadex innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per administrerad dos (maximal volym 5,6 ml).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om metoxalen har visat sig kunna både inducera och inhibera leverenzymerna, tycks det hos människa främst verka som en potent hämmare av mikrosomala oxidativa metaboliska processer i levern, däribland, men inte begränsat till, CYP1A2, 2A6 och 2B1. Därför kan interaktioner mellan metoxalen och andra läkemedel vars metabolism omfattar leverns cytokrom P450-system förväntas. Elimineringen av koffein och antipyrin har visat sig minska påtagligt efter metoxalenbehandling. Därför kan intag av andra P450-substrat orsaka en förlängd halveringstid hos metolaxen och följdaktligen leda till förlängd fotosensibilisering och därmed kräva fortsatta försiktighetsåtgärder mot solexponering längre tid än 24 timmar efter fotoferesbehandling.

Studier har visat att metoxalen även minskar den metaboliska aktiveringen av paracetamol hos djur och människa, troligen en följd av att leverns oxidativa transformation av paracetamol med cytokrom P450 hämmas av metoxalen.

En rapport beskriver en patient med psoriasis och epilepsi hos vilken fenytoinadministrering orsakade ökad metabolism av metoxalen vilket ledde till låga nivåer av metoxalen och misslyckad PUVA-terapi. Valproat, som ersättning för fenytoin, gav tre till fyra gångers ökning av metoxalen till nivåer inom det förmodade terapeutiska området.

I blodet är metoxalen normalt bundet i hög grad till albumin, men kan bytas ut mot ett flertal läkemedel såsom dikumarol, prometazin och tolbutamid. Eftersom det är ett kumarinderivat är det tänkbart att metoxalen binder till warfarinets säte på albumin, vilket skulle kunna ha klinisk betydelse om de två läkemedlen administreras samtidigt. Av de läkemedel som studerats, tränger emellertid endast tolbutamid vid terapeutiska koncentrationer ut metoxalen från dess bindningssäte i en omfattning som är kliniskt relevant. Samtidig användning av metoxalen och tolbutamid kan därför leda till ökad ljuskänslighet.

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får samtidig behandling (antingen lokalt eller systemiskt) med kända fotosensibiliserande medel. Sådana preparat inkluderar fluorokinoloner, furosemid, nalidixinsyra, fentiaziner, retinoider, sulfonamider, sulfonureider, tetracykliner och tiazider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivåtgärder: Både män och kvinnor som behandlas med Uvadex ska använda effektiva preventivmedel under och efter avslutad fotoferesbehandling.

Graviditet

Även om det inte finns någon erfarenhet från människa av användningen av Uvadex under graviditet, tyder djurdata på att metoxalen kan orsaka fosterskada om det ges till gravida kvinnor. Uvadex är därför kontraindicerat för kvinnor som är eller kan bli gravida (se 4.3).

Amning

Det är inte känt om metoxalen utsöndras i bröstmjölk hos människa. Därför, och på grund av de farmakodynamiska egenskaperna hos Uvadex, är amning en kontraindikation.

Fertilitet

Fertilitetssudier för att bedöma reproduktionstoxiciteten hos Uvadex har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av risken för övergående kardiovaskulär instabilitet och rekommendationen att patienterna efter fotoferes bär solglasögon, är det troligt att fotoferesbehandling med Uvadex ger lindriga eller måttliga biverkningar och patienterna ska inte köra eller sköta maskiner direkt efter fotoferes.

4.8 Biverkningar

I den kliniska studien av fotoferes/Uvadex (CTCL 3), var biverkningarna vanligen lindriga och övergående samt hade i de flesta fall samband med bakomliggande patologi. Illamående och kräkningar (vanligtvis i samband med metoxalen när det administrerades oralt) rapporterades endast en gång var hos två patienter, vilket motsvarar en incidens på 3,9 % i studien.

Biverkningarna i samband med fotoferesproceduren, som används vid behandling av CTCL var som följer.

Händelse	CTCL 3 Uvadex		CTCL 1 & 2 Oralt metoxalen	
	Antal patienter (%)	Totalt antal per behandlingar	Antal patienter (%)	Totalt antal per behandlingar
	N=51	Antal behandlingar = 1032	N=96	Antal behandlingar = 4319
Hypotoni	0	0	7 (7.3)	7 (< 0.2)
Övergående feber 6–8 timmar efter reinfusion av fotoaktiverade celler	0	0	8 (8.3)	17 (< 0.4)
Komplikationer med vaskulär åtkomst	9 (17,6)	10 (< 0.1)	0	0
Infektion	1 (2.0)	1 (< 0.1)	5 (5.2)	5 (< 0.2)

Biverkningar som associerats med fotoferesproceduren enligt klinisk erfarenhet (kliniska prövningar) med Uvadex vid andra indikationer presenteras nedan.

Händelse	Andra kliniska prövningar. Erfarenhet med Uvadex.	
	Per patient	Per antal behandlingar
Hypotoni	< 2/100	<8/10,000
Övergående feber 6-8 timmar efter reinfusion av fotoaktiverade celler	< 1/100	<2 /10,000
Komplikationer med vaskulär åtkomst	< 5/100*	<4/1000**
Infektion/kateterrelaterad infektion/ sepsis	< 4/100	<2/1000

* Två tredjedelar av patienterna fick progressiv systemisk skleros

**Två tredjedelar av händelserna inträffade hos patienter med progressiv systemisk skleros

Små, men statistiskt signifikanta, förändringar av flera biokemiska och hematologiska parametrar inträffade vid behandling av CTCL med Uvadex. Dessa anses inte ha klinisk betydelse och sammanfattas nedan.

Statistiskt signifikanta förändringar av laboratorievärden
Medelvärde ± SD

Parameter	N	Baslinje	Slutlig	Delta
Albumin (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Kalcium (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 (mEq/l)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-0,3
Röda blodkroppar (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Tabell över biverkningar.

Följande lista med biverkningar baseras på kliniska studier och erfarenheter efter godkännande för försäljning, och visas enligt organsystemklass och frekvens i tabellen nedan: mycket vanliga (1/10); vanliga (1/100 till < 1/10); mindre vanliga (1/1,000 till < 1/100); sällsynta (1/10,000 till < 1/1,000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner	Vanliga
Immunsystemet	Allergisk reaktion	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Vanliga
Hjärtat	Hypotoni	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Ingen känd frekvens
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Övergående feber & komplikationer med vaskulär åtkomst	Vanliga

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet från akutförsök med djur tyder på att det finns en stor säkerhetsmarginal och att det är ytterst osannolikt att farlig överdosering skulle ske.

Även om det inte finns någon erfarenhet av överdosering med Uvadex hos människa, finns det ett fall av överdosering med oralt metoxalen angivet i medicinsk litteratur. En 25-årig kvinna intog en dos som motsvarar omkring 85 mg/kg kroppsvikt (dvs. ungefär 140 gånger den terapeutiska dosen av oralt metoxalen). De huvudsakliga förgiftningssymtomen var illamående, kräkningar och yrsel. Patienten hölls i ett mörklagt rum och hennes kardiovaskulära funktion övervakades. Hon återhämtade sig utan följsymtom och skrevs ut från sjukhuset 36 timmar efter intagning.

I händelse av metoxalenöverdosering, ska patienten hållas i ett mörklagt rum i minst 24 timmar.

THERAKOS CELLEX -instrumenten har konstruerats för att ge optimal nivå av UVA-energi till den leukocytberikade blodfraktionen om tiden för UVA-exponering ställs in på 1,5 timmar vid slutet av uppsamlingen. Om den leukocytberikade blodfraktionen får en överexponering av UVA-energi som överstiger 30 extra minuter ska de fotoaktiverade cellerna inte återföras till patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytokiner och immunmodulerande medel, ATC-kod: LO3AX

Verkningsmekanism

Metoxalen är ett fotosensibiliserande medel som företrädesvis ackumuleras i epidermala celler.

Även om fotokemoterapi har använts kliniskt i många år, återstår det att till fullo förklara mekanismen bakom terapins effekt.

Även om den exakta verkningsmekanismen inte har fastställts, är den allmänna uppfattningen att de molekylära förloppen som leder till apoptotisk celldöd omfattar infogning av metoxalen i den dubbelsträngade DNA-molekylen i cellkärnan. De nukleinsyra-furokumarinkomplex som bildas vid denna infogningsprocess har svaga bindningar såsom Van der Waals, vätebindning och hydrofila krafter. Deras bildning upphävs lätt och, i frånvaro av fotoaktivering, har de inga farmakologiska effekter. Vid aktivering genom exponering för UVA-ljus, binder emellertid metoxalen till nukleinsyrans pyrimidinbaser (tymin, cytosin och uracil) och bildar kovalenta tvärbindingar mellan DNA-strängarna. Reaktionen sker på några få mikrosekunder och när strålningen upphör, återgår substansen omedelbart till sin inerta form.

Farmakodynamiska effekter

Bildningen av fotoaddukter medför att lymfocyternas proliferation avstannar och, inom en tidsperiod av omkring 72 timmar, dör de. Denna akuta effekt på T-cellen är troligen en obetydlig effekt med hänsyn till den terapeutiska effekten. Det finns en ökande mängd bevis som tyder på att fotofores kan verka som immunmodulator, vilket ger förstärkta systemiska antitumörsvär.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av uvadex har visats i en okontrollerad, öppen, enarmad multicenterstudie omfattande 51 patienter. Patienter som hade tumörer som var 5 mm i diameter eller större och patienter som hade

kliniskt påvisbart CTCL-engagemang i lever, mjälte, benmärg eller andra inre organ har exkluderats i denna studie. Under de första sex månadernas behandling, rapporterades 17 av 51 patienter (33 %) ha fått tillfredsställande klinisk effekt. Detaljer angående definitionen av tillfredsställande klinisk effekt anges i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för intravenöst administrerat metoxalen har studerats i tre grupper av friska frivilliga som fick infusion av 5, 10 eller 15 mg metoxalen under 60 minuter. Farmakokinetiken för metoxalen beskrevs bäst i en trekammars mammillär modell i vilken volymerna och elimineringen var proportionell mot vikten. Medelvärdena för de farmakokinetiska parametrarna visas i tabellen nedan.

Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för intravenöst administrerat metoxalen

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

I den kliniska studien som genomförts med Uvadex, var koncentrationerna av metoxalen i plasma 30 minuter efter reinfusion av de fotoaktiverade cellerna mindre än 10 ng/ml i 82 % av de 754 prover som mättes. Medelvärdet för plasmanivån av metoxalen var ungefär 25 ng/ml.

Distribution

Resultat från autoradiografistudier visar att hos råtta distribueras psoralener till de flesta organ men bindningen tycks vara kortlivad och reversibel. Andra studier på råtta har visat de högsta koncentrationerna av aktiv substans i lever och njurar samt en fett/muskelkvot på 3:1. Bindningen till humant albumin är hög (80–90 %).

Metabolism

Hos människa genomgår metoxalen en nästan fullständig biotransformation, där lite eller ingen oförändrad substans återfinns i urin eller feces. Både konjugerade och okonjugerade metaboliter har identifierats. De fåtal data som finns på metaboliternas aktivitet tyder på att de inte har moderssubstansens farmakologiska aktivitet.

Eliminering

Hos människa återfinns så gott som ingen oförändrad metoxalen i urin eller feces efter oral administrering. I studier med radioaktivt märkt substans, var utsöndringen i urinen i medeltal 74 % 48 timmar efter dosering. Utsöndringen av metoxalen och dess metaboliter i gallan var relativt liten, 14 %, vilket återspeglas av utbytet i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter observerades endast vid exponeringar som var betydligt högre än den maximala exponeringen hos människa, vilket tyder på ringa relevans för klinisk användning förutom vad som beskrivs i andra avsnitt (se avsnitt 4.4).

Inga potentiella tecken på toxicitet kunde ses efter en fyra veckors simulerad toxicitetsstudie på hundar som utsattes för extrakorporal fotofores, vid 1–2 J/cm², vid totalt åtta tillfällen då Uvadex tillsattes till buffy coat i koncentrationer på 100 och 500 ng/ml.

Studier av reproduktionstoxicitet hos råttor har visat att metoxalen påverkar fostrets tillväxt, viabilitet och morfologiska utveckling negativt vid doser som orsakade betydande toxicitet hos modern.

Fertilitetsstudier för att utvärdera reproduktionstoxicitet hos Uvadex har inte utförts.

Risken för fototoxicitet har utförligt studerats i djurmodeller. Tecken på fototoxiska effekter har identifierats i hud och ögon efter oral dosering och i lever efter intraperitoneal dosering.

Humanstudier har visat att det är osannolikt att fototoxiska effekter uppträder om inte systemisk exponering med minst 30 ng/ml har uppnåtts. Eftersom plasmakoncentrationer av metoxalen efter reinfusion av leukocytberikad plasma efter avslutad extrakorporeal fotofores konsekvent ligger under detektionsgränsen (10 ng/ml), har fynden i djurstudier begränsad relevans när det gäller användningen av Uvadex.

Några experimentella studier har visat att metoxalen kan öka mottagligheten för karcinogenes i huden till följd av exponering för UV-ljus. Metoxalen som inte har blivit fotoaktiverad har visat sig ge genmutationer hos bakterier, samt kromosomavvikelse och utbyten av systerkromatider hos odlade mammalieceller och har rapporterats framkalla ett stort antal njur- och lungtumörer samt subkutana tumörer hos hanrattor efter oral administrering med doser på 37,5 och 75 mg/kg/dag (5 ggr i veckan) i upp till två år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol 95 %
Propylenglykol
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Uvadex kan sorberas till PVC och andra plaster; endast THERAKOS CELLEX fotoferessatser som följer med för användning tillsammans med instrumentet ska användas för att administrera detta läkemedel. Typisk sorption av Uvadex till plaster vid fotofores i instrumentets fotoforesens fotoaktiveringskretslopp är ungefär 30 % under en fotoforesbehandling. När Uvadex har dragits upp i en plastspruta ska det omedelbart injiceras i fotoaktiveringspåsen.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg lösning i bärnstensfärgade injektionsflaskor av glas (Typ 1) med laminerade proppar (butylgummi laminerat med film av fluorkarbonpolymer), förseglade med flip-off-lock av aluminium. Förpackningsstorlek: 12 x 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Uvadex ska inte spädas. Innehållet i injektionsflaskorna ska injiceras i THERAKOS CELLEX fotoferessystem omedelbart efter att det har dragits upp i en injektionsspruta. Skall inte injiceras direkt i en patient.

Systemoperatörsmanualen för THERAKOS CELLEX ska konsulteras innan detta läkemedel används.

Uvadex som exponerats för en plastspruta i mer än en timme ska kasseras.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23246

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 Februari 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 18 April 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2026