

VALMISTEYHTEENVETO

UVADEX 20 MIKROG/ML, VEREN AINESOSAN KÄSITTELYLIUOS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uvadex 20 mikrog/ml, veren ainesosan käsittelyliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 20 mikrog metoksaleenia.
10 ml injektiopullo sisältää 200 mikrog metoksaleenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

Valmiste sisältää 5 % etanolia, ja yksi annos sisältää enintään 0,41 g alkoholia.

3. LÄÄKEMUOTO

Veren ainesosan käsittelyliuos.

Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaalean keltaiseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uvadexia käytetään yhdessä joko THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS - fotofereesijärjestelmän kanssa edenneen (stage T2-T4) ihon T-solulymfooman (CTCL) aiheuttamien erilaisten ihosairauksien (paikallinen ihottumaläiskä, laaja-alainen ihottumaläiskä, erythrodermia) palliatiiviseen hoitoon ainoastaan niillä potilailla, joilla ei ole aikaansaatu vastetta muilla hoitomuodoilla (esimerkiksi PUVA-hoito, systeemiset kortikosteroidit, caryolysiini, interferoni alfa).

4.2 Annostus ja antotapa

Ei saa injisoida suoraan potilaaseen.

Fotofereesimenetelmässä potilas on liitetty joko THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS - laitteeseen katetrikytkennällä. Punasolut erotetaan valkosoluista ja plasmasta sentrifugointimaljassa. Punasolut ja ylimääräinen plasma johdetaan takaisin potilaaseen, mutta puna- Valkosolukerros eli buffy-coat (valkosolurikasteinen veri) ja osa plasmasta kerätään laitteen kyljessä olevaan fotoaktivointipussiin.

Puna- Valkosolukerroksen keräystoimenpide toistetaan kolme tai kuusi kertaa riippuen laitteessa käytetyn sentrifugointimaljan koosta.

Uvadexin annostus määritetään (laitteen näyttöruudussa näkyvän) hoitomäärän mukaan kutakin Uvadexilla tapahtuvaa fotofereesihoitoa varten seuraavalla kaavalla:

Hoitomäärä x 0,017 ml Uvadexia kutakin hoitoa varten
Esim.: Hoitomäärä = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml Uvadexia

Lääkärin määräämä annos Uvadexia injisoidaan palautuspussiin ennen fotoaktiivointivaihetta. Fotoaktiivoinnin aikana valkosolurikasteinen veri kiertää jatkuvasti fotoaktiivointikammion (fotoreseptorin) läpi korkeintaan 90 minuutin ajan ja on samalla altistettuna yhdestä (THERAKOS CELLEX) tai kahdesta UVA-lamppuryhmästä (UVAR-XTS) UVA-valolle (1-2 J/cm²).

Fotoaktiivointikierron lopussa fotoaktivoituneet solut infusoidaan takaisin potilaaseen painovoiman avulla; suositeltu uudelleeninfusioaika on 15–20 minuuttia. Täydellinen fotofereesitoimenpide kestää enintään 3 tuntia.

Potilaan tulee saada hoitoa kahtena peräkkäisenä päivänä joka kuukausi kuuden kuukauden ajan. Potilailla, joilla riittävää vastetta ei synny kahdeksan hoitokerran jälkeen, voidaan hoitokertoja lisätä siten, että hoitoa annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä joka toinen viikko seuraavien kolmen kuukauden ajan.

“Riittäväksi vasteeksi” katsotaan se, että ihopistemäärät¹ ovat vähintään neljän viikon ajan pysyneet 25 % parempina (ks.alla).

Ihopistemäärän määrittäminen: Iholeesioiden vakavuusaste tulee määrittää kultakin kehon 29 alueelta (jotka ovat samankaltaiset kuin palovammojen arvioinneissa) pisteytyksellä 0–4 seuraavan asteikon mukaisesti:

0 = normaali iho

0,5 = pääosin normaali, hajanaisia erytematoottisia näppylöitä

1 = hiukan eryteemaa ja ödeemaa; ei hilseilyä tai halkeilua

2 = huomattavaa eryteemaa ja ödeemaa; ei hilseilyä tai halkeilua

3 = submaksimaalista eryteemaa, hilseilyä ja ödeemaa; ei halkeilua tai silmäluomen uloskäntymää

4 = erittäin voimakasta, kaikkialla esiintyvää maksimaalista eryteemaa, ödeemaa ja hilseilyä; hiukan halkeilua tai silmäluomen uloskäntymää

Jokainen vakavuuspiste kerrotaan kyseisen ihoalueen pinta-alan prosenttiluvulla, jolloin saadaan kyseisen alueen pisteytys. Kaikkien alueiden pisteet lasketaan yhteen, jotta saadaan kokonaislesion pisteytys.

25 %:n parannus on kliinisesti merkittävä muutos, joka on tyypillistä koko sairauden aiheuttaman kuormituksen laajuudelle (veren ja imusolmukkeiden osallisuuden laajuus pahanlaatuisissa T-lymfosyyteissa) samalla kun sairaudessa ilmenevien ihoreaktioiden parantumiseen liittyy myös systeemisen sairauden samanaikainen parantuminen. Iholeesioiden lyhytaikaisten, vaihtelevien muutosten ja todellisen paranemisen toisiinsa sekoittamisen välttämiseksi kaikkien iholeesioiden

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.

positiivisten muutosten on kestettävä vähintään neljän viikon ajan, jotta niiden voidaan katsoa olevan kliinisesti merkittäviä.

Fotofereesin annostelukertojen lukumäärä saa kuuden kuukauden kuluessa olla korkeintaan 20.

Erityisryhmät

Uvadexia ei ole kliinisesti arvioitu lapsilla eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa potevilla aikuisilla (ks. 4.4.).

4.3 Vasta-aiheet

Uvadexin käytön kontraindikaatiot:

Aiemmat idiosynkrtatiasta tai yliherkkyydestä johtuneet, metoksaleenin, psoraleniyhdisteiden tai joidenkin niiden apuaineiden aiheuttamat reaktiot.

Samanaikainen melanooma, tyvi- tai okasolusyöpä.

Kontraindisoitu seksuaalisesti aktiivisilla, lisääntymiskykyisillä miehillä ja naisilla, jollei riittävää ehkäisyä käytetä hoidon aikana (ks. 4.6).

Raskaus ja imetys

Afakia

Fotofereesimenetelmän kontraindikaatiot:

Valoherkkyssairaudet (esim. porfyria, systeeminen lupus erythematosus tai albinismi).

Kyvyttömyys sietää ekstrakorporeaalisena volyymin pienemistä (joka johtuu esim. vakavasta sydänsairaudesta, vakavasta anemiasta tms.).

Valkosolumäärä yli 25 000 mm³.

Aiemmin tehty splenektomia.

Hyytymishäiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uvadexia käyttävällä lääkärillä tulee olla perehtyneisyys ihon T-solulyymfooman diagnosoinnissa ja hoidossa ja joko THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS -fotofereesijärjestelmän käytön erikoiskoulutus sekä kokemusta järjestelmän käytöstä. Psoraleni- ja ultraviolettisädehoitoa tulee antaa tällaisen lääkärin jatkuvassa valvonnassa. Koska silmävauriot ovat mahdollisia, lääkärin tulee informoida potilasta

täysin kaikista tähän hoitoon liittyvistä riskeistä. Uvadexia tulee käyttää ainoastaan ex vivo suoraan fotoaktiivointipussiin annosteltuna. Jos on pienikin mahdollisuus, että veri on vahingoittunut annostelutoimenpiteen aikana (esim. > 43 °C, jolloin kuuluu hälytysääni), veren saa infusoida takaisin potilaaseen vain, jos hemolyysejä ei ole tapahtunut.

Ehkäisyvarotoimenpiteet: Uvadexilla hoidettavien sekä miesten että naisten tulee huolehtia riittävästä ehkäisystä sekä fotofereesihoidon aikana että sen päätyttyä.

Kaihiriski: Altistuminen suurille ultraviolettivalo A:n (UVA) annoksille aiheuttaa kaihia eläimillä, ja suun kautta otettava metoksaleeni tehostaa tätä vaikutusta. Koska metoksaleenin pitoisuus ihmisen mykiössä on suhteessa seerumin tasoon, sen pitoisuus on huomattavasti alhaisempi ex vivo metoksaleenihoidon (Uvadexin kanssa) jälkeen verrattuna oraalisen annostelun jälkeen esiintyvään pitoisuuteen. Jos mykiö on altistunut ultraviolettivalo A:lle sinä aikana kun mykiössä on metoksaleenia, fotokemiallinen reaktio voi kuitenkin aiheuttaa metoksaleenin palautumatonta sitoutumista proteiiniin ja mykiön DNA-komponentteihin. Potilaan silmät tulee siksi suojata UVA:ta läpäisemättömillä, pään ympäri kiedottavilla nk. wrap-around -aurinkolaseilla hoitojakson aikana ja sitä seuraavien 24 tunnin ajan.

Ihoon liittyvät haittavaikutukset: Psoraleenin annostelun jälkeen, jolloin seerumin pitoisuudet saattavat ylittää 200 ng/ml, auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle (jopa ikkunalasin läpi) altistuminen saattaa aiheuttaa vakavia palovammoja ja sillä saattaa olla pitkäaikaisia vaikutuksia kuten ihon "ennenaikainen" vanheneminen. Uvadexin ekstrakorporeaalisena käyttööön liittyy hyvin paljon alhaisempi systeeminen altistus metoksaleenille. (Yli 80 %:lla verinäytteistä, jotka oli otettu 30 minuutin kuluttua fotoaktivoituneen puna- ja valkosolukerroksen (buffy-coat) uudelleen infusoinnista, oli metoksaleenipitoisuus < 10 ng/ml, ja plasman metoksaleenin keskimääräinen pitoisuus oli noin 25 ng/ml). Näiden pitoisuuksien aiheuttamaa valotoksisuutta ei kuitenkaan ole tutkittu systemaattisesti. Varotoimenpiteenä potilaiden tulee sen takia fotofereesihoidon seuraavien 24 tunnin ajan välttää auringonvalolle altistumista.

Potilaan äskettäin tapahtunut auringonotto ennen ihovaurion pisteytystä saattaa vaikuttaa arviointitulokseen.

Munuaisten vajaatoiminta: Huolimatta siitä, että useita munuaisten huonoa toimintaa potevia munuaissiirtopotilaita on hoidettu fotofereesilla Uvadexia käyttäen, vain vähän tietoa on saatavilla Uvadexin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Mihinkään lisävarotoimenpiteisiin, kuten annoksen pienentäminen tai ultraviolettivalosuojan pidentäminen, ei ryhdytty niissä muutamassa munuaissiirtotapauksessa, joissa potilas sai fotofereesihoidon, ja toimenpiteet olivat hyvin siedettyjä ja tehokkaita.

Maksasairaudet: Uvadexin avulla annettavasta fotofereesin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityistä tietoa saatavissa. Koska maksan biotransformaatio on virtsan erittymistä varten välttämätöntä, on mahdollista, että maksan vajaatoiminta saattaa pidentää metoksaleenin puoliintumisaikaa. Tämä voi aiheuttaa valoherkistyneisyyden pidentymistä ja siten pidentää fotofereesihoidon seuraavien yleensä 24 tunnin aikaa, jona auringonvalolle altistumiselta on suojauduttava. Ennen hoitotoimenpiteisiin ryhtymistä fotofereesihoidon mahdollisia etuja tulee arvioida kaikki mahdolliset riskit huomioon ottaen.

Lapset: Uvadexia ei ole tutkittu kliinisesti lapsilla.

Alkoholipitoisuus: Tuote sisältää 5 % etanolia, ja yksi annos sisältää korkeintaan 0,41 g alkoholia. Ekstrakorporeaalisena hoidon systeemisen altistumisen oletetaan olevan alhaista, ja kliininen vaikutus ei ole todennäköistä. Lääkkeen määrääjän tulee kuitenkin olla tietoinen lääkkeen mahdollisesta vaikutuksesta muihin lääkkeisiin, ja on noudatettava varovaisuutta maksasairauden, alkoholismin, epilepsian, aivovaurion tai -sairauden kohdalla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka metoksaleenin on osoitettu kykenevän maksaentsyymien indusointiin ja inhibointiin, se ilmeisesti toimii ihmisellä ensisijaisesti maksan mikrosomaalisten oksidatiivisten metabolisten prosessien voimakkaana inhibiittorina, mukaan lukien mutta ei rajoittuen seuraaviin: CYP1A2, 2A6 ja 2B1. Yhteisvaikutuksia voidaan siten odottaa esiintyvän metoksaleenin ja muiden sellaisten lääkevalmisteiden välillä, joiden metaboliaan kuuluu maksan sytokromi P450-järjestelmä. Metoksaleenihoidon jälkeen on kofeiinin ja antipyriinin puhdistumisessa osoitettu olevan huomattavaa alenemista. Siksi muiden P450-substraattien käyttö voi johtaa pidentyneeseen metoksaleenin puolittumiseen, ja siitä seuraa pitkittynyttä valoherkkyyttä, joka siten vaatii suojautumista auringonvalolta 24 tunnin ajan fotofereesihoidon jälkeen.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että metoksaleeni myös alentaa parasetamolin metabolista aktivoitumista eläimillä ja ihmisillä, mikä mahdollisesti johtuu siitä, että parasetamolin maksasytokromi P450:n oksidatiivinen metoksaleeniin liittyvä transformaatio inhiboituu.

Yhdessä raportissa kuvataan psoriaasia ja epilepsiaa sairastava potilas, jolla fenytoiinin annostelu indusoi metoksaleenin metabolian lisääntymisen, mistä seurauksena metoksaleenin pitoisuudet olivat alhaiset ja PUVA-hoito epäonnistui. Fenytoiinin korvaaminen valproaatilla aiheutti metoksaleenipitoisuuksien kolmin- tai, nelinkertaistumisen otaksuttujen hoitorajojen sisällä.

Metoksaleeni on veressä yleensä suuressa määrin sitoutunut albumiiniin, mutta sen voi syrjäyttää moni lääkevalmiste, esim. dikumaroli, prometatsiini ja tolbutamidi. Koska metoksaleeni on kumariinin johdannainen, on ymmärrettävää, että metoksaleeni sitoutuu albumiinin varfariinipaikkaan, millä saattaa olla kliinistä merkitystä, jos näitä kahta lääkevalmistetta annostellaan samanaikaisesti. Tutkituista lääkevalmisteista kuitenkin vain tolbutamiini voi terapeuttisilla pitoisuuksilla syrjäyttää metoksaleenin sen sitoutumispaikasta niin, että sillä on kliinistä merkitystä. Metoksaleenin ja tolbutamiinin samanaikainen käyttö voi siten lisätä valoherkkyyttä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaista muuta hoitoa (joko paikallisesti tai systeemisesti) aineilla, joiden tiedetään aiheuttavan valoherkkyyttä. Sellaisia aineita on mm. fluorokinoloni, nalidiksiinihappo, fenotiatsiini, retinoidit, sulfonamidit, sulfonyyliurea, tetrasykliinit ja tiatsidit.

4.6 Raskaus ja imetys

Vaikka Uvadexin käytöstä raskauden aikana ihmisillä ei ole kokemusta, eläinkokeista saadun tiedon mukaan metoksaleeni voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annostellaan raskaana olevalle naiselle. Uvadex on sen takia kontraindisoitu naisilla, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. 4.3).

Metoksaleenin erittymisestä äidin maitoon ei ole tietoa. Sen vuoksi ja Uvadexin farmakodynaamisten ominaisuuksien takia imetys on kontraindisoitu.

Ehkäisyvarotoimenpiteet: Uvadexilla hoidettavien sekä miesten että naisten tulee huolehtia riittävästä ehkäisystä sekä fotofereesihoidon aikana että sen päätyttyä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mahdollisen ohimenevän kardiovaskulaarisen instabiiliuden takia ja fotofereesihoiton jälkeen potilaille suositeltavan aurinkolasien käytön vuoksi Uvadexilla suoritettava fotofereesihoito todennäköisesti aiheuttaa vähäisiä tai kohtalaisia haittavaikutuksia, eikä potilaiden tule ajaa tai käyttää koneita välittömästi fotofereesin jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Fotofereesia/Uvadexia (CTCL 3) koskevassa kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja useimmissa tapauksissa ne liittyivät taustalla olevaan sairauteen. Pahoinvointia ja oksentelua (joka yleensä liittyi metoksaleenin oraaliseen annosteluun) raportoitiin vain kahdella potilaalla kerran kummallakin, mikä vastaa 3,9 % esiintymistiheyttä tutkimuksessa.

CTCL:n hoidossa käytettyyn fotofereesimenetelmään liittyvät haittavaikutukset olivat seuraavanlaisia:

Haittavaikutus	CTCL 3 Uvadex		CTCL 1 & 2 Metoksaleeni suun kautta	
	Potilaiden lukumäärä (%) N=51	Haittavaikutusten kokonaisuus hoidoissa Hoitojen lukumäärä = 1 032	Potilaiden lukumäärä (%) N=96	Haittavaikutusten kokonaisuus hoidoissa Hoitojen lukumäärä = 4 319
Hypotensio	0	0	7 (7,3)	7 (<0,2)
Ohimenevä kuume 6–8 tunnin kuluttua fotoaktivoitujen solujen uudelleen infuusion jälkeen	0	0	8 (8,3)	17 (<0,4)
Verisuonen hoitotoimenpiteestä seurannut komplikaatio	9 (17,6)	10 (<0,1)	0	0
Infektio	1 (2,0)	1 (<0,1)	5 (5,2)	5 (<0,2)

Fotofereesimenetelmään (kliiniset tutkimukset) liittyvät haittavaikutukset Uvadexin käytössä muissa indikaatioissa:

Haittavaikutus	Muut kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset Uvadexin käytöstä	
	Potilaiden määrän mukaan	Hoitojen määrän mukaan
Hypotensio	<2/100	<8/10 000
Ohimenevä kuume 6–8 tunnin kuluttua fotoaktivoitujen solujen uudelleen infuusion jälkeen	<1/100	<2/10 000
Verisuonen hoitotoimenpiteestä seurannut komplikaatio	<5/100*	<4/1 000**
Infektio/ Katetriin liittyvä infektio/sepsis	<4/100	<2/1 000

* Kahdella kolmasosalla oli progressiivinen systeeminen skleroosi

** Kaksi kolmasosaa koski potilaita, joilla oli progressiivinen systeeminen skleroosi

Edellä mainitut tapahtumat, jotka aiheutuvat tutkimuksesta riippumattomasta ja markkinoille tulon jälkeisestä fotofereesimenetelmän käytöstä ovat harvinaisia (<1/1 000 potilasta).

Pieniä, mutta tilastollisesti merkittäviä muutoksia esiintyi monissa biokemiallisissa arvoissa ja hematologisissa parametreissa, kun CTCL:ää hoidettiin Uvadexilla. Näillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä, ja yhteenveto niistä on esitetty alla.

Tilastollisesti merkitseviä laboratorioarvojen muutoksia keskiarvo ± SD

Parametri	N	Lähtökohta	Lopputulos	Delta
Albumiini (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Kalsium (g/l)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	-0,3
Hematokriitti (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hemoglobiini (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
Punasolut (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Seuraavassa esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet (erittäin yleinen >10 %, yleinen >1–10 %, melko harvinainen 0,1–1 %, harvinainen 0,01–0,1 % ja erittäin harvinainen <0,01 %) perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin.

Sydänhäiriöt

Yleinen: hypotension

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Yleinen: pahoinvointi ja oksentelu

Infektiot

Yleinen: Infektiot

Hoitotoimenpiteissä ilmenevät komplikaatiot

Yleinen: Lyhytaikainen kuume

Yleinen: Verisuonta käsiteltäessä syntyvä komplikaatio

4.9 Yliannostus

Eläinkokeissa esiintynyt akuuttitapaus osoittaa suurta turvamarginaalia, ja vaarallinen yliannostus on erittäin epätodennäköistä.

Vaikka Uvadexin yliannostuksesta ihmisillä ei ole kokemusta, lääketieteellisessä kirjallisuudessa on raportoitu yksi tapaus oraalisen metoksaleenin yliannostuksesta. 25-vuotias nainen nautti noin 85 mg/kg:aa vastaavan annoksen (so. noin 140-kertainen oraalisen metoksaleenin suositeltu hoitoannos). Intoksikaation pääoireet olivat pahoinvointi, oksentelu ja heitehuimaus. Potilasta pidettiin pimennetyssä huoneessa ja kardiovaskulaarista toimintaa monitoroitiin. Potilas selviytyi ilman jälkiseuraamuksia ja kotiutettiin 36 tunnin kuluttua siitä, kun hän oli tullut sairaalaan.

Metoksaleenin yliannostustapauksissa potilasta tulee pitää pimennetyssä huoneessa vähintään 24 tunnin ajan.

THERAKOS CELLEX- ja UVAR XTS -laitteet on suunniteltu optimaalisen UVA-energiamäärän johtamiseksi valkosolurikastettuun veren ainesosaan, kun UVA:n altistusaika on asetettu 1,5 tunniksi keräyksen lopussa. Siinä tapauksessa, että valkosolurikastettu veren ainesosa altistuu liikaa eli yli 30 minuuttia UVA-energialle, fotoaktivoituja soluja ei tule johtaa takaisin potilaaseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC -KOODI: L03AX

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset ja immunomoduloivat aineet

Metoksaleeni on valoherkistävä aine, joka akkumuloituu ensisijaisesti ihon epidermaalisoluihin.

Vaikka fotokemoterapiaa on käytetty kliinisesti monen vuoden ajan, ei vielä tarkoin tunneta sitä mekanisme, joka tekee hoidosta tehokkaan. Vaikka tarkka toimintamekanismi ei ole selvillä, on yleisesti hyväksytty, että apoptoottisten solujen kuoleman aiheuttaviin molekyyliprosesseihin liittyy metoksaleenin välinsovitus kaksi-säikeiseen DNA-molekyyliin tuman sisällä. Näihin välinsovitusprosessin kuluessa syntyviin nukleiinihappo-furokumariini -yhdisteisiin liittyy heikkoa sitoutumista kuten Van der Waal'sin voimia, vedyn sitoutumista ja hydrofiilisiä voimia. Niiden muotoutuminen on helposti palautuvaa, ja fotoaktiivoinnin puuttuessa niillä ei ole farmakologista seurausta. UVA-valolle altistumisesta aktivoituneena metoksaleeni sitoutuu kuitenkin nukleiinihapon pyrimidiinimäksiin (tyymiini, sytosiini ja urasiili) ja rakentaa kovalentteja sidoksia näiden kahden DNA-säikeen välille. Reaktio tapahtuu muutamassa mikrosekunnissa, ja kun säteily on poiskytetty, aktiivinen aines palautuu välittömästi tehottomaan muotoonsa. Näiden fotoadduktien muodostuminen pysäyttää lymfosyyttien lisäkasvun, ja 72 tunnin kuluessa ne kuolevat. Tämä T-soluun kohdistuva akuuttivaikutus saattaa

olla vain vähäinen sen terapeuttisen tehon huomioon ottaen. Yhä suuremman näytön mukaan fotofereesi saattaa toimia immunomodulaattorina ja lisätä systeemistä tuumorinvastaista vastetta.

Uvadexin tehokkuus on osoitettu vain yhden tutkimushaaran kontrolloimattomassa, avoimessa 51 potilaan monikeskustutkimuksessa. Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli halkaisijaltaan vähintään 5 mm:n suuruisia kasvaimia, eikä potilaita, joilla esiintyi kliinisesti todettavaa CTCL:aa maksassa, perässä, luuytimessä tai muissa sisäelimeissä.

Hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa riittävä kliininen vaste raportoitiin 17:lla 51 potilaasta (33 %). Riittävän kliinisen vasteen määritelmä on selostettu yksityiskohtaisesti kohdassa 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäisesti annostellun metoksaleenin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä koehenkilöillä kolmessa eri ryhmässä.

Heille annettiin 5, 10 tai 15 mg metoksaleenia 60 minuutin kestoisena infuusiona. Metoksaleenin farmakokinetiikkaa on parhaiten kuvattu kolmiosaisessa mammillaarimallissa, jossa volyymit ja puhdistumat olivat painoon suhteutettuja. Farmakokineettisten parametrien keskiarvot on esitetty alla olevassa taulukossa.

Yhteenveto laskimonsisäisesti annostellun metoksaleenin farmakokineettisistä parametreista

	C_{maks} (ng ml ⁻¹)	AUC (ng ml ⁻¹ min)	Puhdistuma (l kg ⁻¹ min ⁻¹)	MRT (min)	V_{ss} (l kg ⁻¹)
5 mg:n annos (n=6)	60,2	4.756	0,012	50,4	0,52
Keskiarvo	10,4	978	0,0035	35,1	0,022
s.d.					
10 mg:n annos (n=6)	138,7	11.626	0,011	56,8	0,61
Keskiarvo	33,3	3.366	0,0018	16,5	0,09
s.d.					
15 mg:n annos (n=6)	195,8	16.340	0,014	58,5	0,81
Keskiarvo	89,2	8.474	0,0034	23,9	0,34
s.d.					

Uvadexilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 30 minuuttia fotoaktivoitujen solujen uudelleen infuusion jälkeen plasman metoksaleenipitoisuudet olivat 82 %:ssa otetuista 754 näytteistä alle 10 ng/ml. Plasman keskimääräinen metoksaleenipitoisuus oli noin 25 ng/ml.

Jakaantuminen: Autoradiografisten tutkimusten tulokset osoittavat, että psoraleni jakaantuu rotilla useimpiin elimiin, mutta sitoutuminen näyttää olevan lyhytaikaista ja palautuvaa. Muut rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että vaikuttavan aineen pitoisuudet ovat korkeimmat maksassa ja munuaisissa, sekä rasva/lihas –suhdetta 3:1. Sitoutuminen ihmisen albumiiniin on laajaa (80–90 %).

Metabolia: Metoksaleeni läpikäy ihmisellä lähes täyden biotransformaation, ja muuttumatonta vaikuttavaa ainetta löytyy virtsasta tai ulosteesta vain vähän tai ei lainkaan. Sekä konjugoituneita että konjugoitumattomia metaboliitteja on löydetty.

Metaboliittien aktiviteetista saatavissa olevien vähäisten tietojen perusteella voidaan todeta, ettei niillä ole kantayhdisteen farmakologista aktiviteettia.

Erittyminen: Oraalisen annostelun jälkeen ihmisen virtsasta tai ulosteesta muuttumatonta metoksaleenia ei löydy juuri lainkaan.

Radioaktiivista merkintää käyttävissä tutkimuksissa keskimäärin 74 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan kautta 48 tuntia annostelun jälkeen. Metoksaleenin ja sen metaboliittien erittyminen sapen kautta oli ulosteessa todetun määrän mukaan suhteellisen vähäistä, 14 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin vain sellaisilla altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti korkeampia kuin ihmisten maksimialtistustasot, mikä osoittaa sen vähäistä merkitystä kliinisessä käytössä, paitsi mitä muissa kohdissa on selostettu (ks. kohta 4.4.).

Mitään mahdollisia merkkejä toksisuudesta ei todettu koirilla tehdyn, toksisuutta osoittavan neljän viikon simulaatiotutkimuksen tuloksena. Koirat saivat ekstrakorporeaalista 1–2 J/cm²:n fotofereesihoitoa kaikkiaan kahdeksan kertaa, kun Uvadexia lisättiin puna-valkosolukerrokseen (buffy-coat) siten, että käytetyt pitoisuudet olivat 100 ja 500 ng/ml.

Rotilla tehdyt lisääntymiseen liittyvät toksisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet metoksaleenin vaikuttavan haitallisesti sikiön kasvuun, eloonjäämiseen ja morfologiseen kehitykseen, kun käytettiin annoksia, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emolla.

Hedelmällisyystutkimuksilla ei ole tutkittu Uvadexin jälkeläisten tuottamiseen vaikuttavaa toksisuutta.

Fototoksisuuden mahdollisuutta on tutkittu laajasti eläinmalleissa. Merkkejä fototoksisesta vasteesta oraalisen annostelun jälkeen on löydetty ihosta ja silmistä sekä intraperitoneaalisen annostuksen jälkeen maksasta. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että fototoksiset vasteet ovat epätodennäköisiä, paitsi jos systeemiset altistumiset nousevat vähintään tasolle 30 ng/ml. Koska valkosolurikastetun plasman jälleinfusoinnin jälkeen plasman metoksaleenipitoisuudet johdonmukaisesti ovat ekstrakorporeaalisesta fotofereesin jälkeen havaittavissa olevan tason alapuolella (10 ng/ml), on eläintutkimuksista saatujen löydösten merkitys Uvadexin käytön suhteen vähäinen.

Muutamit kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että metoksaleeni voi UV-valolle altistumisen tuloksena lisätä ihon karsinogeenisuusalttiutta. Fotoaktivoitumattoman metoksaleenin on osoitettu indusoivan bakteerien geenimutaatioita, sekä kromosomipoikkeamia ja sisarkromatidinvaihdoksia viljelyssä nisäkässoluissa, ja sen on raportoitu indusoivan munuais-, subkutaani- ja keuhkotuumoreiden kasvua koiraspuolisilla rotilla oraalisen annostelun jälkeen, kun on käytetty annoksia 37,5 ja 75 mg/kg/vuorokausi (5 kertaa viikossa) korkeintaan kahden vuoden ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli
Propyleeniglykoli
Etikkahappo
Natriumasetaatti-trihydraatti
Natriumkloridi

Natriumhydroksidi
Injektionesteisin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Uvadex voi imeytyä PVC:hen ja muihin muoveihin, ja tuotteen annosteluun tulee käyttää ainoastaan THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS -laitteen kanssa toimitettavia fotofereesimenetelmän pakkauksia. Uvadexin tavanomainen imeytyminen muoveihin kummankin laitteen fotofereesin fotoaktiivipiirissä fotofereesihoidon aikana on noin 30 %. Kun Uvadexia on vedetty muoviseen ruiskuun, se tulee välittömästi injisoida fotoaktiivipussiin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml liuosta kullanuskeasta lasista valmistetuissa injektiopulloissa (tyyppi 1). Pakkauskoko: 12 x 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Uvadexia ei tule laimentaa. Injektiopullon sisältö tulee injisoida THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS fotofereesijärjestelmään välittömästi sen jälkeen, kun se on imetty ruiskuun. Ei saa injisoida suoraan potilaaseen.

Ennen tämän lääketuotteen käyttämistä on tutustuttava järjestelmän käyttöoppaaseen, THERAKOS CELLEX- tai UVAR XTS System Operator's Manual.

Muoviselle ruiskulle yli tunnin altistettuna ollut Uvadex tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Johnson & Johnson Medical Ltd, trading as Therakos Europe, Pinewood Campus, Nine Mile Ride, Wokingham, Berkshire, RG40 3EW, Iso-Britannia.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21838

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.02.2010