

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UVADEX 20 mikrogramů/ml roztok pro úpravu krevní frakce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje methoxsalenum 20 mikrogramů.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje methoxsalenum 200 mikrogramů.

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem

Přípravek obsahuje 5 % (v/v) etanolu a každá dávka obsahuje až 217 mg alkoholu. Dále obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 1 podanou dávku (max. objem 5,6 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro úpravu krevní frakce.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

UVADEX se používá se systémem THERAKOS CELLEX Photopheresis System při paliativní léčbě kožních projevů (solitární plaky, velkoplošné plaky, erytrodermie) pokročilého stadia (T2 – T4) kožních T-buněčných lymfomů (CTCL), a to pouze u těch pacientů, kteří nereagovali na jiné způsoby léčby (např. léčba psoralenem a UV světlem, systémové kortokosteroidy, caryolysin, interferon alfa).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Během každé léčebné fotoferézy s přípravkem UVADEX se jeho dávka vypočítá z ošetřovaného objemu (který je zobrazen na displeji přístroje) pomocí vzorce:

ošetřovaný objem x 0,017 = ml přípravku UVADEX na každou terapii

Například: je-li ošetřovaný objem 240 ml: 240 ml x 0,017 = 4,1 ml přípravku UVADEX

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku UVADEX u dětí nebyla v této indikaci klinicky posouzena.

Porucha funkce jater nebo ledvin

UVADEX nebyl klinicky hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz 4.4).

Způsob podání

Mimotělní podání.

Nevstříkujte přímo do pacienta

V průběhu fotoferézy je pacient připojen k přístroji THERAKOS CELLEX prostřednictvím katéetrového rozhraní. Červené krvinky se oddělují od bílých krvinek a od plasmy v centrifugační nádobě. Červené krvinky a zbylá plasma se vracejí do organismu pacienta, zatímco buffy coat (krev obohacená leukocyty) a část plasmy se sbírají ve fotoaktivačním vaku umístěném na straně přístroje. Cyklus sběru buffy coat se opakuje třikrát až šestkrát, a to v závislosti na velikosti centrifugační nádoby používané přístrojem.

Předepsané množství přípravku UVADEX se vpíchne do recirkulačního vaku před zahájením fotoaktivační fáze. V průběhu fotoaktive krev obohacená leukocyty nepřetržitě cirkuluje fotoaktivační komorou (fotoreceptorem) po dobu maximálně 90 minut, přičemž je vystavena působení paprsků UVA ($1-2 \text{ J/cm}^2$) z jednoho zdroje lampy UVA.

Na konci fotoaktivačního cyklu se fotoaktivované buňky vracejí gravitační infuzí zpět do organismu pacienta; doporučená doba této zpětné infuze činí 15-20 minut. Kompletní postup fotoferézy trvá do 3 hodin.

Pacient by měl být léčen v průběhu dvou po sobě následujících dní v každém měsíci, a to po dobu šesti měsíců. Pacientům, u kterých se nedostaví adekvátní reakce na léčbu po osmi léčebných zákrocích, lze zvýšit rozpis léčebných zákroků na dva po sobě jdoucí dny každých čtrnáct dní po dobu nastávajících tří měsíců.

Za „adekvátní reakci“ se považuje 25% zlepšení kožního skóre (viz níže) trvající minimálně 4 týdny.

Stanovení kožního skóre:

Závažnost kožních lézí by se měla určit u všech 29 oblastí těla (podobně jako u oblastí používaných pro stanovení stupně popálenin od 0 do 4 podle následující stupnice:

0 = normální kůže:

0,5 = pozadí normální, s rozptýlenými zarudlými pupeny

1 = minimální zarudnutí a edém; žádné odlupování nebo popraskání

2 = výrazné zarudnutí a edém; žádné odlupování nebo popraskání

3 = téměř maximální zarudnutí, odlupování a edém; žádné popraskání nebo ektropium

4 = nejvážnější; všeobecné zasažení s maximálním zarudnutím, edémem a odlupováním; určité popraskání nebo ektropium

K získání skóre oblasti by se každé skóre závažnosti mělo vynásobit procentem plochy povrchu. Všechna skóre oblasti by měla být sečtena, aby se získalo celkové skóre lézí.

25% zlepšení je klinicky významnou změnou, která typicky souvisí s celkovým postižením způsobeným nemocí (stupeň infiltrace krve a lymfatických uzlin maligními T-lymfocyty), přičemž

zlepšení kožních projevů onemocnění je doprovázené současným zlepšením systémového onemocnění. Abychom se vyhnuli záměně krátkodobých a mírných výkyvů kožních lézí se skutečným zlepšením, musejí veškeré pozitivní změny kožních lézí přetrvávat po dobu alespoň čtyř týdnů. Teprve potom mohou být považovány za klinicky významné.

Počet prováděných fotoferézních zákroků by neměl za dobu šesti měsíců překročit 20.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Idiosynkratická nebo alergická reakce na methoxsalen, složky psoralenu nebo na jiné pomocné látky v anamnéze.

Použití u sexuálně aktivních mužů či žen v plodném věku bez odpovídající antikoncepce v průběhu léčby (viz bod 4.6).

V průběhu těhotenství a kojení.

Afakie.

Kontraindikace provádění fotoferézy:

Poruchy fotosenzitivity (např. porfyrie, systémový lupus erythematodes nebo albinismus).

Neschopnost tolerovat snížení objemu krve v důsledku odvodu mimo tělo (např. vzhledem k těžké srdeční chorobě, těžké anémii apod.).

Počet bílých krvinek převyšující 25.000/mm³.

Splenektomie v anamnéze.

Poruchy koagulace.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Přípravek UVADEX by měli používat pouze lékaři s odbornými znalostmi a dovednostmi v diagnostice a léčbě kožních T-buněčných lymfomů a odborným školením a zkušenostmi v používání systémů THERAKOS CELLEX Photopheresis System. Na léčbu psoralenem a ultrafialovým zářením by měl takový lékař nepřetržitě dohlížet. Vzhledem k možnosti poškození očí by měl lékař pacienta plně informovat o rizicích, které s sebou tato léčba nese. Přípravek UVADEX se používá výhradně ex vivo a podává se přímo do fotoaktivačního vaku. Pokud vznikne riziko nechtěného poškození krve v průběhu zákroku (např. rozezní se alarm > 43 °C), lze provést zpětnou infuzi krve do organismu pacienta pouze tehdy, pokud nedošlo k hemolýze.

Antikoncepční opatření:

Muži i ženy, kteří se léčí přípravkem UVADEX, by měli používat odpovídající antikoncepční opatření jak v průběhu léčby fotoferézou, tak po jejím ukončení.

Kataraktogenní účinek:

Vystavení vysokým dávkám záření UVA vyvolává u zvířat katarakty, což je účinek, který se zvyšuje podáváním perorálního methoxsalenu. Vzhledem k tomu, že koncentrace methoxsalenu v

lidské čočky je přímo úměrná hladině v séru, bude koncentrace po léčbě methoxsalenem (přípravkem UVADEX) ex vivo výrazně nižší ve srovnání s koncentracemi pozorovanými při perorálním podání. Pokud je ovšem čočka vystavena UVA v době, kdy je v ní přítomen methoxsalen, může fotochemický účinek vyvolat ireverzibilní navázání methoxsalenu na proteiny a DNA čočky. Z tohoto důvodu je třeba chránit oči pacienta před paprsky UVA ochrannými ovinovacími brýlemi, které nepropouštějí záření UVA, v průběhu léčebného cyklu a během následujících 24 hodin.

Nežádoucí účinky na kůži:

Při terapii PUVA se perorálně podávají sloučeniny psoralenu (např. methoxsalen) a následuje expozice UVA záření. Sérové koncentrace psoralenu mohou při terapii PUVA překročit 200 ng/ml a vystavení slunečnímu nebo ultrafialovému záření (a to i přes okno) vyvolat těžké popáleniny a – v dlouhodobém měřítku – „předčasné stárnutí“ kůže.

Mimotělní podání přípravku UVADEX znamená výrazně nižší systémovou expozici methoxsalenu. Intenzita fototoxicity při nízkých hladinách methoxsalenu však nebyla systematicky ověřována. Jako preventivní opatření se však pacienti ve 24 hodinách po fotoferéze nemají vystavovat slunečnímu záření.

Při terapii PUVA docházelo (úměrně k dávce) k rozvoji spinocelulárního karcinomu, bazaliomu a možná i maligního melanomu. Neexistují žádné důkazy o zvýšeném riziku těchto nádorů při mimotělní aplikaci přípravku UVADEX, nicméně u pacientů se souběžným bazaliomem, spinocelulárním karcinomem nebo maligním melanomem je třeba sledovat jakékoli jejich změny.

Porucha činnosti ledvin:

Ačkoliv bylo fotoferézou s přípravkem UVADEX léčeno několik pacientů s transplantovanou ledvinou postižených nedostatečnou funkcí ledvin, je k dispozici jen málo doplňujících informací k užívání přípravku UVADEX u pacientů s poruchou činnosti ledvin. U těchto několika pacientů s transplantovanou ledvinou, kteří se podrobili léčbě fotoferézou, nebyla přijata žádná zvláštní bezpečnostní opatření, jako je snížení dávky nebo prodloužená ochrana proti UV záření, a zákrok byl dobře snášen a byl účinný.

Porucha činnosti jater:

Nejsou k dispozici žádné konkrétní informace o používání fotoferézy s přípravkem UVADEX u pacientů s poruchou činnosti jater. Vzhledem k tomu, že biotransformace v játrech je nezbytná pro vylučování moči, je možné, že porucha činnosti jater bude mít za následek prodloužení poločasu methoxsalenu. To může vést k prodloužení fotosenzitivity a tudíž vyžadovat nepřetržitá bezpečnostní opatření proti expozici slunečnímu záření i po 24 hodinách po léčbě fotoferézou. Před zahájením zákroku by měly zváženy potenciální přínosy léčby fotoferézou s ohledem na veškerá možná rizika.

Pediatrická populace:

UVADEX nebyl klinicky hodnocen u dětí.

Obsah alkoholu:

Léčivý přípravek obsahuje malé množství 5 % (v/v) etanolu a každá dávka (maximální objem 5,6 ml) obsahuje až 217 mg alkoholu (etanolu), což odpovídá 3,1 mg/kg při dávce 5,6 ml. Množství v jedné 5,6ml dávce tohoto léku odpovídá méně než 6 ml piva nebo 3 ml vína.

U mimotělního podání se předpokládalo, že systémové vystavení je nízké a klinický účinek nebyl evidentní, avšak předepisující lékař by si měl být vědom potenciálního účinku jiných léků a pozornost je potřeba věnovat v případě onemocnění jater, alkoholismu, epilepsie, poranění nebo onemocnění mozku.

Obsah sodíku:

UVADEX obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné podané dávce (s maximálním objemem 5,6 ml).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoliv se prokázalo, že methoxsalen může způsobovat indukci i inhibici jaterních enzymů, u člověka zřejmě působí primárně jako silný inhibitor mikrosomálních oxidačních metabolických procesů v játrech včetně, avšak ne výhradně, CYP1A2, 2A6 a 2B1. Proto se dá předpokládat, že bude docházet k interakcím mezi methoxsalenem a jinými léčivými přípravky, jejichž metabolismus zahrnuje jaterní enzymový komplex cytochromu P450. Prokázalo se, že po léčbě methoxsalenem se výrazně snižuje clearance kofeinu a antipyrinu. Proto spotřeba dalších substrátů P450 může způsobit prodloužení poločasu rozpadu methoxsalenu a následně může vést k prodloužené citlivosti na světlo, což vyžaduje další opatření proti vystavení slunečnímu světlu po 24 hodinách po léčbě fotoferézou.

Studie ukazují, že methoxsalen také snižuje metabolickou aktivaci paracetamolu u zvířat a u lidí, což je pravděpodobně důsledkem inhibice oxidační transformace paracetamolu jaterním enzymovým komplexem cytochromu P450, která souvisí s methoxsalenem.

Jedna zpráva popisuje pacienta trpícího psoriázou a epilepsií, u něhož podávání fenytoinu vyvolávalo zvýšený metabolismus methoxsalenu, což mělo za následek nízkou hladinu methoxsalenu a selhání léčby PUVA. Nahrazením fenytoinu valproatem došlo k tří- až čtyřnásobnému zvýšení hladiny methoxsalenu a bylo dosaženo předpokládaného terapeutického rozmezí.

V krvi se methoxsalen běžně vysoce váže na albumin, ale může být vytěsněn řadou léčivých přípravků, jako je dikumarol, promethazin a tolbutamid. Je zřejmé, že jakožto derivát kumarinu se methoxsalen váže na místo vazby warfarinu na albumin, a to může mít klinický význam, pokud jsou tyto dva léčivé přípravky podávány souběžně. Ovšem ze zkoumaných léčivých přípravků pouze tolbutamid v terapeutických koncentracích vytěsňuje methoxsalen z jeho vazebného místa v klinicky významné míře. Souběžné používání methoxsalenu a tolbutamidu tedy může vést ke zvýšení fotosenzitivity.

Při léčbě pacientů, kteří jsou podpůrně léčeni (topicky či systémově) přípravky, o nichž je známo, že zvyšují fotosenzibilitu, je třeba dbát zvláštní opatrnosti. Tyto přípravky zahrnují fluorochinolony, furosemid, nalidixová kyselina, fenothiazin, retinoidy, sulfoamidy, sulfonylurea, tetracykliny a thiazidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepční opatření: Muži i ženy léčení přípravkem UVADEX musí během léčby fotoferézou i po jejím ukončení používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Přestože nejsou žádné zkušenosti s užíváním přípravku UVADEX během těhotenství u žen, údaje získané ze studií na zvířatech poukazují na to, že methoxsalen by mohl poškodit plod, pokud by byl podáván těhotným ženám. Přípravek UVADEX je tedy kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se methoxsalen u člověka vylučuje do mateřského mléka. Z tohoto důvodu a také s ohledem na farmakodynamické vlastnosti přípravku UVADEX představuje kojení kontraindikaci.

Fertilita

Studie fertility hodnotící reprodukční toxicitu přípravku UVADEX nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k možnému vzniku přechodné kardiovaskulární nestability a s ohledem na doporučení, aby pacienti po fotoferéze nosili sluneční brýle, je pravděpodobné, že fotoferéza sužitím přípravku UVADEX bude mít mírné až střední nežádoucí účinky a pacienti by neměli bezprostředně po fotoferéze řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinické studii fotoferézy/přípravku UVADEX (CTCL 3) byly nežádoucí účinky obvykle mírné a přechodné a ve většině případů souvisely s příčinným patologickým stavem. Nausea a zvracení (běžně související s perorálně podávaným methoxsalenem) byly hlášeny pouze jednou u dvou pacientů, což ve studii představuje výskyt 3,9 %.

Nežádoucí účinky související s fotoferézním zákrokem používaným v léčbě CTCL byly následující:

Příhoda	CTCL 3 UVADEX		CTCL 1 & 2 Perorálně podávaný methoxsalen	
	Počet pacientů (%) N=51	Celkový počet než. účinků k počtu léčebných zákroků Počet léč. zákroků = 1032	Počet pacientů (%) N=96	Celkový počet než. účinků k počtu léčebných zákroků Počet léč. zákroků = 4319
Hypotenze	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Přechodná horečka 6-8 hodin po zpětné infuzi fotoaktivovaných buněk	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Komplikace s vaskulárním přístupem	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infekce	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Nežádoucí účinky spojené s fotoferézním zákrokem na základě klinických zkušeností (klinických zkoušek) s přípravkem UVADEX u ostatních indikací jsou uvedeny níže.

Příhoda	Další zkušenosti s přípravkem UVADEX při klinických zkouškách	
	podle počtu pacientů	podle počtu zákroků
Hypotenze	< 2/100	<8/10.000
Přechodná horečka 6-8 hodin po zpětné infuzi fotoaktivovaných buněk	< 1/100	<2 /10.000
Komplikace s vaskulárním přístupem	< 5/100*	<4/1000**
Infekce/ Infekce z katétru /sepse	< 4/100	<2/1000

* Dvě třetiny pacientů trpěly progresivní systémovou sklerózou

** Dvě třetiny příhod se vyskytly u pacientů trpících progresivní systémovou sklerózou

Drobné, ale statisticky významné změny se objevovaly u několika biochemických a hematologických parametrů v průběhu léčby CTCL přípravkem UVADEX. Nejsou považovány za

klinicky významné a jejich souhrn je uveden níže.

Statisticky významné změny v laboratorních hodnotách Střed ± směrodatná odchylka

Parametr	N	Výchozí hodnota	Konečná hodnota	Delta
Albumin (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Vápník (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
Draslík (mEq/l)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-0,3
Červené krvinky (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků v následující tabulce je založen na zkušenostech z klinických studií a z praxe po uvedení přípravku na trh; je členěn podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu takto: velmi časté (1/10); časté (1/100 až < 1/100); méně časté (1/1 000 až <1/100); vzácné (1/10 000 až <1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	infekce	časté
Poruchy imunitního systému	alergické reakce	není známo
Poruchy nervového systému	dysgeuzie	časté
Srdeční poruchy	hypotenze	časté
Gastrointestinální poruchy	nauzea a zvracení	časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	fotosenzitivní reakce	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	přechodná horečka & komplikace u cévního přístupu	časté

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutními stavy u zvířat poukazují na rozsáhlou krajní mez bezpečnosti a je vysoce nepravděpodobné, že by došlo k nebezpečnému předávkování.

Přestože neexistují žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem UVADEX u lidí, lékařská literatura uvádí jeden případ předávkování perorálně podávaným methoxsalenem. 25letá žena požíla dávku odpovídající 85 mg/kg tělesné hmotnosti (tj. přibližně 140 násobek léčebné dávky perorálně podávaného methoxsalenu). Hlavní symptomy intoxikace zahrnovaly nauseu, zvracení a závratě. Pacientka byla ošetřována v zatemněné místnosti a byla monitorována její kardiovaskulární činnost. Zotavila se bez následků a z nemocnice byla propuštěna 36 hodin po

přijetí.

V případě předávkování methoxsalenem je třeba pacienta uložit minimálně na 24 hodin do zatemněné místnosti.

Přístroj THERAKOS CELLEX byl navržen tak, aby dodával optimální hladinu energie UVA krevní frakci s leukocyty, při nastavené době expozice paprskům UVA 1,5 hodiny na konci odběru. V případě, že dojde k nadměrné expozici krevní frakce obohacené leukocyty paprskům UVA o dalších 30 minut, fotoaktivované buňky by neměly být navraceny do organismu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické a imunomodulační látky ATC kód: LO3AX

Mechanismus účinku

Methoxsalen je fotosenzibilizující látka, která se přednostně hromadí v buňkách pokožky.

Ačkoliv fotochemoterapie se klinicky používá již řadu let, mechanismus účinku této léčby nebyl zatím plně objasněn. Přestože přesný způsob účinku nebyl zatím stanoven, obecně se má za to, že molekulární procesy, které vedou k apoptózi buněk, zahrnují interkalaci methoxsalenu do dvouřetězcové DNA v jádře. Komplexy nukleová kyselina-furokumarin, které se vytvářejí v tomto procesu interkalace, obsahují slabé vazebné síly, jako jsou Van der Waalovy síly, vodíkové vazby a hydrofilní vazby. Jejich formaci lze snadno zvrátit a v nepřítomnosti fotoaktivace nemají farmakologické následky. Ovšem při aktivaci zářením UVA se methoxsalen váže na pyrimidinové báze nukleové kyseliny (thymin, cytosin a uracil) a vytváří kovalentní křížové vazby mezi oběma řetězci DNA. K reakci dochází za několik mikrosekund a jakmile se záření vypne, léčivá látka se okamžitě navrátí do své inertní podoby.

Farmakodynamické účinky

Vytvořením těchto fotoadičních formací dojde k proliferačnímu zadržení lymfocytů, které do přibližně 72 hodin odumřou. Tento akutní účinek na T-buňky je pravděpodobně - co se týče léčebné účinnosti - nevýznamným působením. Neustále se rozšiřují důkazy, které naznačují, že fotoferéza může působit jako imunomodulátor vedoucí ke zvýšení systémové protinádorové odpovědi.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku UVADEX byla prokázána pouze v jednom rameni otevřené multicentrické studie na 51 pacientech bez kontrolní skupiny. Pacienti, kteří měli tumory o průměru 5 mm či více, a pacienti, u nichž byla klinicky prokázána infiltrace jater, sleziny, kostní dřeně a jiných vnitřních orgánů kožním T-buněčným lymfomem (CTCL), nebyli do této studie zařazeni. V průběhu prvních šesti měsíců léčby byla hlášena odpovídající klinická odpověď u 17 případů z 51 (33 %). Podrobné údaje o odpovídající klinické odpovědi jsou uvedeny v bodu 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika intravenózně podávaného methoxsalenu byla studována na třech skupinách zdravých dobrovolníků, kterým bylo podáváno 5, 10 či 15 mg methoxsalenu infuzí trvající 60 minut. Farmakokinetika methoxsalenu byla nejlépe popsána pomocí trojdílného mamilárního modelu, u něž objem a clearance byly úměrné hmotnosti. Střední farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce níže.

Souhrn farmakokinetických parametrů intravenózně podávaného methoxsalenu

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

V klinické studii prováděné s přípravkem UVADEX byly v 82 % ze 754 měřených vzorků koncentrace methoxsalenu v plasmě 30 minut po zpětné infuzi fotoaktivovaných buněk nižší než 10 ng/ml. Střední hladina methoxsalenu v plasmě činila přibližně 25 ng/ml.

Distribuce: Výsledky autoradiografických studií ukazují, že u krys se psoraleny distribuují do většiny orgánů, ale vazby jsou zřejmě krátkodobé a reverzibilní. Další studie na kryších ukázaly nejvyšší koncentrace léčivé látky v játrech a ledvinách a poměr tuku ke svalové hmotě 3:1. Vázání na lidský albumin je vysoké (80-90 %).

Biotransformace: Methoxsalen v lidském organismu prodělává téměř kompletní biotransformaci, přičemž v moči či stolici se nachází jen minimum nezměněné léčivé látky či žádná léčivá látka. Byly stanoveny konjugované i nekonjugované metabolity. Těch několik málo údajů, které jsou k dispozici o aktivitě metabolitů, naznačuje, že metabolity nedisponují farmakologickou aktivitou výchozí sloučeniny.

Eliminace: Z lidského organismu se po perorálním podání nevylučuje močí či stolicí prakticky žádný nezměněný methoxsalen. U radioaktivně značených studií činilo vylučování radioaktivity v moči v průměru 74 % po 48 hodinách po podání dávky. Exkrece methoxsalenu a jeho metabolitů žlučí a dále stolicí byla relativně nízká – činila 14 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze u expozic, které významně převyšovaly maximální expozici člověka, což značí malou relevanci pro klinické použití, s výjimkou popisů uvedených v ostatních bodech (viz bod 4.4).

Při čtyřtýdenní simulační studii toxicity na psech vystavených mimotělní fotoferéze při 1-2 J/ cm² při celkem osmi příležitostech, kdy byl přípravek UVADEX přidáván do buffy coat v koncentracích 100 a 500 ng/ml, nebyly pozorovány žádné potenciální projevy toxicity.

Studie reprodukční toxicity na kryších poukazují na to, že methoxsalen nepříznivě působí na růst plodu, jeho životaschopnost a morfologický vývoj v dávkách, které vyvolávaly významnou toxicitu u matky.

Studie fertility hodnotící reprodukční toxicitu přípravku UVADEX nebyly provedeny.

Potenciál fototoxicity byl podrobně studován na zvířecích modelech. Projevy fototoxických reakcí byly pozorovány na kůži a v očích po perorálním podání a na játrech po intraperitoneálním podání. Studie na lidech ukázaly, že výskyt fototoxických reakcí je nepravděpodobný, pokud nebude dosaženo systémové expozice minimálně 30 ng/ml. Vzhledem k tomu, že koncentrace methoxsalenu v plasmě po zpětné infuzi plasmy obohacené o leukocyty po ukončení mimotělní

fotoférezu se trvale pohybují pod hranicí detekce (10 ng/ml), mají poznatky ze zvířecích studií pro používání přípravku UVADEX omezený význam.

Některé experimentální studie ukázaly, že methoxsalen může zvyšovat náchylnost ke vzniku kožních karcinomů vlivem expozice UV paprskům. Bylo prokázáno, že nefotoaktivovaný methoxsalen indukuje genové mutace u bakterií, chromozomální aberace a výměny sesterských chromatid v kultivovaných savčích buňkách, a uvádí se, že indukuje růst renálních, subkutánních a plicních tumorů u krysích samců po perorálním podávání dávek ve výši 37,5 a 75 mg/kg/den (5x týdně) po dobu až dvou let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 95%
Ledová kyselina octová
Propylenglykol
Trihydrát natrium-acetátu
Chlorid sodný
Roztok hydroxidu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibilita

UVADEX se může sorbovat na PVC a jiné plasty; pro podávání tohoto léčivého přípravku používejte výhradně soupravu pro fotoférezu THERAKOS CELLEX dodávanou k použití s příslušným přístrojem. Typická sorpce přípravku UVADEX na plasty ve fotofézním fotoaktivačním okruhu v průběhu léčby fotoférezou činí přibližně 30 %. Jakmile se přípravek UVADEX natáhne do plastové stříkačky, je třeba jej neprodleně vstříknout do fotoaktivačního vaku.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička z jantarového skla (typ 1) s laminovanými zátkami (butylová pryž laminovaná fólií z fluorokarbonového polymeru) překrytými hliníkovými odklápěcími čepičkami.
Velikost balení: 12 x 10 ml.

6.6 Zvláštní opatření na likvidaci přípravku

Přípravek UVADEX se neředí. Obsah injekční lahvičky se vpíchne do přístroje THERAKOS CELLEX Photopheresis System okamžitě po natažení do stříkačky. Nevpicujte přímo do organismu pacienta.

Před použitím tohoto léčivého přípravku je třeba prostudovat Příručku uživatele systému THERAKOS CELLEX.

Přípravek UVADEX, který je vystaven působení plastové stříkačky po dobu delší než jedna hodina, je třeba zlikvidovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/300/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 08. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 03. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 2. 2026