

24. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Uvadex, opløsning til modificering af blodfraktioner**

**0. D.SP.NR.**

23232

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uvadex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder 20 mikrogram methoxsalen.

Et 10 ml hætteglas indeholder 200 mikrogram methoxsalen.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Produktet indeholder 5 % (v/v) ethanol, og hver dosis indeholder op til 217 mg alkohol. Det indeholder endvidere mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per administreret dosis (maksimumvolumen 5,6 ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Opløsning til modificering af blodfraktioner

Klar, farveløs til svagt gul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Uvadex anvendes anvendes sammen med THERAKOS CELLEX -fotoferesesystemet i den palliative behandling af de hudmanifestationer (pletvist plaque, udbredt plaque, erythrodermia), der er forbundet med et fremskredent (T2-T4) kutant T-cellelymfom (CTCL), men kun til patienter, der ikke har reageret på andre former for behandling (f.eks. puvaterapi, systemiske kortokosteroider, caryolysin, interferon-alpha).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Under hver fotoferesebehandling med Uvadex beregnes doseringen af Uvadex på baggrund af behandlingsvolumen (der vises på displaypanelet på instrumentet) med anvendelse af formlen:

##### Behandlingsvolumen x 0,017 ml Uvadex til hver behandling

Et eksempel: Behandlingsvolumen = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml Uvadex

*Pædiatrisk population*

Uvadexs sikkerhed og virkning hos børn er ikke evalueret klinisk for denne indikation.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Uvadex er ikke evalueret klinisk til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

Ekstrakorporal anvendelse.

**Må ikke injiceres direkte i patienten.**

Patienten er under fotofereseprocessen forbundet til THERAKOS CELLEX -instrumentet via et kateter. I centrifugeskålen skilles de røde blodlegemer fra de hvide blodlegemer og plasma. De røde blodlegemer og den overskydende plasma sendes tilbage til patienten, mens buffy coaten (leukocytberiget blod) og noget plasma opsamles i fotoaktiverings­posen, der er placeret på siden af instrumentet. Cyklussen med opsamling af buffy coat gentages tre eller seks gange, afhængigt af størrelsen af den centrifugeskål, der anvendes i instrumentet.

Den ordinerede mængde Uvadex injiceres i recirkulationsposen inden fotoaktiveringsfasen. Under fotoaktiveringen cirkuleres det leukocytberigede blod hele tiden rundt i fotoaktiveringskammeret (fotoceptoren) i maksimalt 90 minutter, mens det eksponeres for UVA-lys (1-2 J/cm2) fra en række med UVA-lamper.

Efter fotoaktiveringscyklussen reinfunderes de fotoaktiverede celler i patienten via tyngdekraft. Den anbefalede reinfusionstid er 15-20 minutter. Hele fotofereseprocessen varer op til 3 timer.

Patienten skal behandles to dage i træk hver måned i seks måneder. For patienter, der ikke udviser tilstrækkelig respons på behandlingen efter otte behandlingsseancer, kan behandlingsplanen udvides til to dage i træk hver anden uge i de efterfølgende tre måneder.

'Tilstrækkelig respons' anses for at være en 25 % forbedring i hudscore (se nedenstående), der opretholdes i mindst 4 uger.

Fastlæggelse af hudscore: Hudlæsionernes sværhedsgrad skal fastlægges for hvert af 29 områder af legemsoverfladen (som ved vurdering af forbrændinger) fra 0 til 4 iht. følgende skala:

0 = normal hud

0,5 = baggrund normal med spredte erythemavækster

1 = minimal erythema og ødem; ingen skældannelse eller sprækker

2 = væsentlig erythema og ødem; ingen skældannelse eller sprækker

3 = submaksimal erythema, skældannelse og ødem; ingen sprækker eller ektropion.

4 = mest alvorlige; udtalt udbredelse med maksimal erythema, ødem og skældannelse; nogen sprækkedannelse og ektropion.

Den fastlagte score for sværhedsgrad ganges derefter med den procentdel, som det pågældende område udgør af den samlede legemsoverflade for at nå frem til en områdescore. Alle områdescorer skal lægges sammen for at opnå den samlede læsionsscore.

En 25 % forbedring er en klinisk signifikant ændring, som typisk er forbundet med den overordnede sygdomsbelastnings omfang (i hvor høj grad maligne T-lymfocytter har spredt sig til blod og lymfekirtler), da en forbedring i sygdommens hudmanifestationer ledsages af en parallel bedring af den systemiske lidelse. For at undgå, at kortvarig, moderat bedring af hudlæsionerne forveksles med en reel bedring, skal eventuelle ændringer i hudlæsionerne vedvare i mindst fire uger, inden de kan anses for at være klinisk signifikante.

Antallet af fotoferesebehandlingsseancer bør ikke overstige 20 på 6 måneder.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere tilfælde af idiosynkratisk eller allergisk reaktion over for methoxsalen, psoralenforbindelser eller et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidigt melanom, basalcellekarcinom eller pladecellekarcinom i huden.

Seksuelt aktive mænd og seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder, medmindre effektiv antikonception anvendes i behandlingsperioden (se pkt. 4.6).

Under graviditet og amning.

Afaki.

Kontraindikationer for fotoferese:

Sygdom, der medfører fotosensibilitet (f.eks. porfyri, systemisk lupus erythematosus eller albinisme).

Patienter, der ikke tåler ekstrakorporalt blodtab (f.eks. på grund af svær hjertelidelse, svær anæmi osv.).

Leukocyttal på over 25.000 pr. mm³.

Tidligere splenektomi.

Koagulationsforstyrrelser.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Uvadex må kun anvendes af læger, der har særlig kompetence inden for diagnosticering og behandling af kutant T-cellelymfom, og som har specialuddannelse og erfaring inden for anvendelse af fotoferesesystemet THERAKOS CELLEX. Behandling med psoralen og ultraviolet bestråling skal ske under en sådan læges kontinuerlige overvågning. På grund af muligheden for øjenskader skal lægen informere patienten fyldestgørende om de risici, der er uløseligt forbundet med denne behandling. Uvadex må kun anvendes *ex vivo* indgivet direkte i fotoaktiveringsposen. Hvis der er risiko for uplanlagt beskadigelse af blodet under proceduren (f.eks. hvis alarmen for > 43 ºC udløses), må blodet kun reinfunderes i patienten, såfremt der ikke er forekommet hæmolyse.

*Forsigtighedsregler vedrørende antikonception*

Både mænd og kvinder, der behandles med Uvadex, bør træffe de fornødne foranstaltninger til antikonception både under og efter behandlingen med fotoferese.

*Kataraktogenicitet*

Eksponering for store doser UVA forårsager katarakter hos dyr; en effekt, der forstærkes ved administration af oral methoxsalen. Da koncentrationen af methoxsalen i menneskets linse er proportional med serumniveauet, vil koncentrationen i alt væsentligt være lavere efter behandling med methoxsalen *ex vivo* (med Uvadex) sammenlignet med koncentrationen efter oral administration. Hvis linsen eksponeres for UVA på det tidspunkt, hvor der er methoxsalen i den, kan en fotokemisk virkning ikke desto mindre føre til irreversibel binding af methoxsalen til protein- og DNA-komponenter i linsen. Patientens øjne skal derfor beskyttes mod UVA-lys ved hjælp af tætsiddende solbriller med UVA-beskyttelse, der bæres under behandlingscyklussen og i de efterfølgende 24 timer.

*Bivirkninger på huden*

Efter oral administration af psoralen, hvor serumkoncentrationerne kan overstige 200 ng/ml, kan eksponering for sollys eller ultraviolet bestråling (selv igennem vinduesruder) medføre svære forbrændinger og på længere “sigt fremskyndet” ældning af huden. Ekstrakorporal anvendelse af Uvadex er forbundet med en meget lavere systemisk eksponering for methoxsalen (mere end 80 % af blodprøver, der blev udtaget 30 minutter efter reinfusion af den fotoaktiverede buffy coat, havde methoxsalenniveauer på < 10 ng/ml, og gennemsnitskoncentrationen af methoxsalen i plasma var cirka 25 ng/ml). Graden af fototoksicitet med disse niveauer er dog ikke undersøgt systematisk. Som en sikkerhedsforanstaltning skal patienten derfor undgå sollys i 24 timer efter behandlingen med fotoferese.

Evalueringen af hudscoren kan påvirkes, hvis patienten kort forinden har solbadet.

*Svækket nyrefunktion*

Selvom adskillige nyretransplanterede patienter med forringet nyrefunktion er blevet behandlet med fotoferese med anvendelse af Uvadex, findes der kun begrænsede oplysninger om anvendelsen af Uvadex til patienter med svækket nyrefunktion. For de få nyretransplanterede patienter, som er blevet behandlet med fotoferese, blev der ikke truffet ekstra sikkerhedsforanstaltninger, såsom dosisreduktion eller længere tids beskyttelse mod UV-lys, og procedurerne blev tolereret godt og var effektive.

*Leversygdomme*

Der findes ingen specifikke oplysninger om anvendelse af fotoferese med Uvadex til patienter med svækket leverfunktion. Da biotransformationen i leveren er nødvendig for udskillelse i urinen, er det muligt, at en svækket leverfunktion kan resultere i en forlænget halveringstid for methoxsalen. Dette kan føre til forlænget fotosensibilitet og dermed nødvendiggøre, at sikkerhedsforanstaltningerne for eksponering for sollys fortsætter ud over de 24 timer efter behandlingen med fotoferese. De potentielle fordele ved behandlingen med fotoferese bør afvejes i forhold til en eventuel risiko, inden proceduren sættes i gang.

Pædiatrisk population

Uvadex er ikke blevet klinisk evalueret hos børn.

*Alkoholindhold*

Dette lægemiddel indeholder små mængder 5 % (v/v) ethanol, og hver dosis (maksimumvolumen 5,6 ml) indeholder op til 217 mg alkohol, hvilket svarer til 3,1 mg/kg per 5,6 ml dosis. Mængden i én 5,6 ml dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 6 ml øl eller 3 ml vin.

Idet den ekstrakorporale, systemiske udsættelse forventes at være lav, og en klinisk virkning ikke er blevet dokumenteret, skal den ordinerende læge være klar over de potentielle indvirkninger fra andre lægemidler, og der opfordres til forsigtighed i tilfælde af leverlidelser, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller sygdom.

*Natriumindhold*

Uvadex indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per administreret dosis (maksimumvolumen 5,6 ml).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Selvom methoxsalen har vist sig at kunne både inducere og hæmme leverenzymer, synes det hos mennesket at fungere primært som en kraftigt virkende hæmmer af mikrosomale oxidative stofskifteprocesser i leveren, heriblandt, men ikke begrænset til CYP1A2, 2 A6 og 2B1. Det må derfor forventes, at der vil opstå interaktioner mellem methoxsalen og andre præparater, hvis metabolisme involverer cytokrom P450-systemet i leveren. Clearancen af koffein og antipyrin har vist sig at være markant reduceret efter behandling med methoxsalen.

Undersøgelser har vist, at methoxsalen desuden nedsætter den metaboliske aktivering af paracetamol hos dyr og mennesker, sandsynligvis på grund af den med methoxsalen forbundne hæmning af den oxidative transformation af paracetamol i leverens cytokrom P450-system.

Derfor kan forbruget af P450-substrater resultere i en forlænget halveringstid for methoxsalen og dermed en længere periode med fotosensitivitet, hvilket kræver fortsat forsigtighed ved udsættelse for sollys i længere tid end 24 timer efter fotoforesebehandlingen.

En enkelt rapport beskriver en patient med psoriasis og epilepsi, hos hvem administrationen af phenytoin inducerede øget metabolisme af methoxsalen, hvilket resulterede i lavere methoxsalenniveauer og medførte, at PUVA-behandlingen mislykkedes. Udskiftning af phenytoin med valproat medførte en tre- til firefoldig stigning i methoxsalenniveauerne til et niveau inden for det formodede terapeutiske område.

I blodet er methoxsalen normalt stærkt bundet til albumin, men kan fortrænges af et antal præparater, for eksempel dicoumarol, promethazin og tolbutamid. Da methoxsalen er et coumarin-derivat, er det tænkeligt, at det binder til det samme sted på albumin som warfarin, hvilket kan være af klinisk betydning, hvis de to præparater administreres samtidigt. Ud af de præparater, der blev undersøgt, er det dog kun tolbutamid, som i terapeutiske koncentrationer fortrænger methoxsalen fra dets bindingssted i en klinisk relevant udstrækning. Samtidig anvendelse af methoxsalen og tolbutamid kan derfor føre til øget fotosensibilitet.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter, som er i samtidig behandling (enten topisk eller systemisk) med kendte fotosensibiliserende midler. Sådanne midler omfatter fluoroquinolon, furosemid, nalidixinsyre, phenothiaziner, retinoirder, sulfonamider, sulfonylurea, tetracyclin og thiazider.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Forsigtighedsregler vedrørende antikonception: Både mænd og kvinder, der behandles med Uvadex, bør træffe de fornødne foranstaltninger til antikonception både under og efter behandlingen med fotoferese.

Graviditet

Selvom der ikke er nogen erfaring med anvendelse af Uvadex under graviditet til mennesker, tyder data fra dyreforsøg på, at methoxsalen kan have en skadelig virkning på fosteret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Uvadex er derfor kontraindiceret til kvinder, som er gravide eller kan blive gravide (se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om methoxsalen udskilles i menneskets modermælk. Derfor, og på grund af de farmakodynamiske egenskaber for Uvadex, er amning en kontraindikation.

Fertilitet

Der er ikke blevet foretaget fertilitetsundersøgelser til fastlæggelse af den reproduktive toksicitet forbundet med Uvadex.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

På grund af muligheden for forbigående kardiovaskulær instabilitet og anbefalingen om, at patienterne bruger solbriller efter fotoferesebehandling, vil behandling med anvendelse af Uvadex sandsynligvis forårsage mindre eller moderate bivirkninger, og patienterne bør ikke føre bil eller betjene maskiner efter behandlingen med fotoferese.

**4.8 Bivirkninger**

I den kliniske undersøgelse af fotoferese/Uvadex (CTCL 3) var bivirkningerne normalt milde og forbigående og i de fleste tilfælde forbundet med den tilgrundliggende patologi. Nausea og opkastninger (almindeligvis forbundet med methoxsalen, der administreres oralt) blev kun indberettet én gang for to patienter i undersøgelsen, hvilket repræsenterer en incidens på 3,9 %.

Bivirkninger forbundet med den fotofereseprocedure, der blev anvendt ved behandlingen af CTCL var som angivet herunder.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CTCL 3**  **Uvadex** | | **CTCL 1 & 2**  **Oral methoxsalen** | |
|  | **Antal patienter**  **(%)**  **N=51** | **Antal i alt efter behandlinger**  **Antal behandlinger =**  **1 032** | **Antal patienter (%)**  **N=96** | **Antal i alt efter behandlinger**  **Antal behandlinger =**  **4 319** |
| Hypotension | 0 | 0 | 7 (7,3) | 7 (< 0,2) |
| Forbigående feber  6-8 timer efter reinfusion af fotoaktiverede celler | 0 | 0 | 8 (8,3) | 17 (< 0,4) |
| Komplikation ved venøs adgang | 9 (17,6) | 10 (< 0,1) | 0 | 0 |
| Infektion | 1 (2,0) | 1 (< 0,1) | 5 (5,2) | 5 (< 0,2) |

Bivirkninger forbundet med fotofereseproceduren fra klinisk erfaring (kliniske forsøg) med Uvadex til andre indikationer vises herunder.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hændelse** | **Erfaringer fra andre kliniske forsøg med Uvadex** | |
|  | **Efter patienter** | **Efter antal behandlinger** |
| Hypotension | < 2/100 | <8/10 000 |
| Forbigående feber 6-8 timer efter reinfusion af fotoaktiverede blodlegemer | < 1/100 | <2 /10 000 |
| Komplikation ved venøs adgang | < 5/100\* | <4/1 000\*\* |
| Infektion/kateterrelateret infektion/sepsis | < 4/100 | <2/1 000 |

\* To tredjedele af patienterne havde progressiv systemisk sklerose

\*\* To tredjedele af hændelserne forekom hos patienter med progressiv systemisk sklerose

Der forekom små men statistisk signifikante ændringer af flere biokemiske og hæmatologiske parametre under behandling af CTCL med Uvadex. Disse anses ikke for at være af klinisk relevans og opsummeres nedenfor.

**Statistisk signifikante ændringer i laboratorieværdier**

**Gennemsnit ± SD**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parameter | N | Baseline | Endelig | Delta |
| Albumin (g/l) | 51 | 13,8 ± 16,8 | 12,8 ± 15,6 | -1,0 |
| Calcium (mg/dl) | 51 | 7,8 ± 3,2 | 7,5 ± 3,1 | -0,3 |
| Hæmatokrit (%) | 51 | 41,1 ± 4,3 | 38,0 ± 4,7 | -3,1 |
| Hæmoglobin (g/dl) | 51 | 13,8 ± 1,4 | 12,7 ± 1,6 | -1,1 |
| Kalium (mækv./l | 48 | 4,4 ± 0,5 | 4,1 ± 0,4 | -0,3 |
| Røde blodlegemer (x1012/l) | 51 | 4,6 ± 0,5 | 4,4 ± 0,6 | -0,2 |

Den følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring og er opdelt efter systemorganklasse og hyppighed i nedenstående tabel: meget almindelig (1/10); almindelig (1/100 til < 1/10); ikke almindelig (1/1.000 til < 1/100); sjælden (1/10.000 til < 1/1.000); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning(er)** | **Hyppighed** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner | Almindelig |
| Immunsystemet | Allergisk reaktion | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Dysgeusi | Almindelig |
| Hjerte | Hypotension | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme og opkastninger | Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Fotosensibilitetsreaktion | Ikke almindelig |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Forbigående feber og Komplikationer ved venøs adgang | Almindelig |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Erfaringer fra dyreforsøg med intense doser tyder på en stor sikkerhedsmargen, og farlig overdosering vil med særdeles stor sandsynlighed ikke forekomme.

Selvom der ikke findes erfaring med overdosering af Uvadex til mennesker, beskriver den medicinske litteratur et enkelt tilfælde af overdosering af oral methoxsalen. En 25-årig kvinde indtog en dosis svarende til cirka 85 mg/kg legemsvægt (dvs. cirka 140 gange den terapeutiske dosis oral methoxsalen). De mest fremtrædende symptomer på forgiftning var nausea, opkastning og svimmelhed. Patienten opholdt sig i et mørkelagt rum, og hendes kardiovaskulære funktion blev overvåget. Patienten kom sig uden sequelae og blev udskrevet fra hospitalet 36 timer efter indlæggelse.

Patienten skal i tilfælde af overdosering af methoxsalen opholde sig i et mørkelagt rum i mindst 24 timer.

THERAKOS CELLEX -instrumentet er konstrueret til at levere det optimale niveau af UVA-energi til den leukocytberigede blodfraktion, når eksponeringstiden indstilles til 1,5 timer efter opsamling. Såfremt den leukocytberigede blodfraktion overeksponeres for UVA-energi i mere end 30 ekstra minutter, må de fotoaktiverede blodlegemer ikke returneres til patienten.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, ATC-kode: L03AX.

Virkningsmekanisme

Methoxsalen er et fotosensibiliserende middel, som fortrinsvis akkumuleres i epidermale celler.

Selvom fotokemoterapi er blevet anvendt klinisk i mange år, er den mekanisme, som gør behandlingen effektiv, endnu ikke belyst fuldt ud. Selvom den nøjagtige virkningsmåde endnu ikke er fastlagt, er det generelt anerkendt, at de molekylære processer, som fører til apoptotisk celledød, indebærer interkalering af methoxsalen ind i det dobbeltstrengede DNA-molekyle i kernen. De nukleinsyre-furocoumarin-komplekser, der dannes i denne interkaleringsproces, involverer svage bindingskræfter, såsom Van der Waals, hydrogenbinding og hydrofile kræfter. Deres dannelse reverseres nemt, og uden fotoaktivering er de uden farmakologisk betydning. I forbindelse med aktivering ved eksponering for UVA-lys binder methoxsalen dog til pyrimidinbaser af nukleinsyren (thymin, cytosin og uracil) og danner kovalente krydsforbindelser mellem de to DNA-strenge. Reaktionen opstår i få mikrosekunder, og det aktive stof vender straks tilbage til sin inaktive form, når bestrålingen standser.

Farmakodynamisk virkning

Dannelsen af disse fotoaddukter resulterer i proliferativ standsning af lymfocytter, som dør i løbet af cirka 72 timer. Denne heftige virkning på T-cellen er sandsynligvis en mindre betydelig effekt for så vidt angår den terapeutiske effektivitet. En stadig større bevismængde tyder på, at fotoferesen kan fungere som en immunmodulator, der fører til stigningen i systemiske antitumorreaktioner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Uvadex har været undersøgt i ét enkeltsporet, ukontrolleret, åbent multicenterforsøg med 51 patienter. Patienter, som havde tumorer på mindst 5 mm i diameter, samt patienter, der havde klinisk evident CTCL med inddragelse af lever, milt, knoglemarv eller andre indre organer, blev ikke inkluderet i dette forsøg. Inden for de første seks måneders behandling blev der for 17/51 patienter (33 %) indberettet tilstrækkelig klinisk respons. Oplysninger om definitionen af tilstrækkelig klinisk respons findes under pkt. 4.2.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Farmakokinetikken for intravenøst administreret methoxsalen er blevet undersøgt i tre grupper raske frivillige, som fik 5, 10 eller 15 mg methoxsalen infunderet i 60 minutter. Farmakokinetikken for methoxsalen blev beskrevet bedst med en 3-kamret mammillærmodel, hvor volumen og clearance var proportional med vægt. De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre er vist i nedenstående tabel.

Oversigt over farmakokinetiske parametre for intravenøst administreret methoxsalen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Cmaks  (ng ml-1) | AUC  (ng ml-1 min) | Clearance  (l kg-1 min-1) | MRT  (min) | Vss  (l kg-1) |
| *5 mg dosis (n=6)* |  |  |  |  |  |
| Gennemsnit | 60,2 | 4 756 | 0,012 | 50,4 | 0,52 |
| Sd | 10,4 | 978 | 0,0035 | 35,1 | 0,022 |
|  |  |  |  |  |  |
| *10 mg dosis (n=6)* |  |  |  |  |  |
| Gennemsnit | 138,7 | 11 626 | 0,011 | 56,8 | 0,61 |
| Sd | 33,3 | 3 366 | 0,0018 | 16,5 | 0,09 |
|  |  |  |  |  |  |
| *15 mg dosis (n=6)* |  |  |  |  |  |
| Gennemsnit | 195,8 | 16 340 | 0,014 | 58,5 | 0,81 |
| Sd | 89,2 | 8 474 | 0,0034 | 23,9 | 0,34 |
|  |  |  |  |  |  |

I den kliniske undersøgelse, der blev gennemført med Uvadex, var koncentrationerne af methoxsalen i plasma 30 minutter efter reinfusion af de fotoaktiverede celler mindre end 10 ng/ml hos 82 % af de målte 754 prøver. Det gennemsnitlige niveau af methoxsalen i plasma var cirka 25 ng/ml.

Distribution

Resultaterne af autoradiografiske undersøgelser viser, at psoralen hos rotter fordeles i de fleste organer, men bindingen forekommer at være kortvarig og reversibel. Andre undersøgelser af rotter har vist de højeste koncentrationer af aktivt stof i lever og nyrer samt et fedt/muskel-tal på 3:1. Bindingen til humant albumin er høj (80-90 %).

Biotransformation

Hos mennesker gennemgår methoxsalen næsten fuldstændig biotransformation, og kun lidt uomdannet eller intet uomdannet aktivt stof findes i urin eller fæces. Både konjugerede og ukonjugerede metabolitter er blevet identificeret. De få data, der findes vedrørende metabolitternes aktivitet, tyder på, at de ikke har den samme farmakologiske aktivitet som udgangsstoffet.

Elimination

Hos mennesket findes praktisk talt intet omdannet methoxsalen i urin eller fæces efter oral administration. I undersøgelser med radiomærket stof var den gennemsnitlige udskillelse af radioaktivitet i urin 74 % 48 timer efter administration. Den biliære udskillelse af methoxsalen og dets metabolitter, som det afspejles i forekomsten i fæces, var relativt lille (14 %).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev kun iagttaget prækliniske virkninger ved eksponeringer, der var markant højere end den maksimale eksponering for mennesker, hvilket indikerer, at det har ringe relevans for klinisk brug, bortset fra det, der er beskrevet i andre afsnit (se pkt. 4.4).

Ingen potientielle manifestationer af toksicitet blev identificeret efter en fire ugers simuleret toksicitetsundersøgelse af hunde, der otte gange i alt blev udsat for ekstrakorporal fotoferese med 1‑2 J/cm², da Uvadex blev tilsat buffy coaten med koncentrationer på 100 og 500 ng/ml.

Undersøgelser af reproduktionstoksiciteten hos rotter har vist, at methoxsalen påvirker fosterets vækst, levedygtighed og morfologiske udvikling i negativ retning ved doser, som forårsagede markant toksicitet hos moderen.

Der er ikke blevet foretaget fertilitetsundersøgelser til fastlæggelse af den reproduktive toksicitet forbundet med Uvadex.

Potentialet for fototoksicitet er undersøgt grundigt på dyremodeller. Manifestationer af fototoksiske reaktioner er identificeret i hud og øjne efter oral administration og i leveren efter intraperitoneal administration. Undersøgelser af mennesker har vist, at fototoksiske reaktioner sandsynligvis ikke opstår, medmindre de systemiske eksponeringer er på mindst 30 ng/ml. Da koncentrationerne af methoxsalen i plasma efter reinfusion af leukocytberiget plasma efter ekstrakorporal fotoferese konsekvent er under detekteringsniveau (10 ng/ml), er fundene fra dyreforsøgene af begrænset relevans i forbindelse med anvendelsen af Uvadex.

Nogle eksperimentelle undersøgelser har indikeret, at methoxsalen kan øge modtageligheden over for carcinogenese i huden på grund af eksponeringen for UV-lys. Ikke-fotoaktiveret methoxsalen har vist sig at inducere genmutationer i bakterier samt kromosomafvigelser og søsterkromatidudvekslinger i dyrkede mammaliaceller, og det er rapporteret, at det har induceret en usædvanlig stor mængde tumorer i nyrer, lunger og subkutant hos hanrotter efter oral administration med doser på 37,5 og 75 mg/kg/dag (5 gange ugentlig) i op til to år.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol 95 %

Propylenglycol

Iseddike

Natriumacetattrihydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Uvadex kan sorberes på PVC og andre plastmaterialer; kun THERAKOS CELLEX proceduresæt til fotoferese, der leveres til anvendelse med instrumentet, må bruges til administration af dette lægemiddel. Den typiske sorption af Uvadex i plastmaterialer under behandling i en fotoaktiveringscyklus med fotoferese med instrumentet er cirka 30 %. Uvadex skal straks injiceres i fotoaktiveringsposen, efter at det er trukket ind i en plastsprøjte.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml opløsning i ravgule hætteglas (Type 1) med laminerede propper (butylgummi lamineret med fluor-kulstof polymerfilm), forseglet med flip-off aluminiumhætter. Pakkestørrelse 12 × 10 ml.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Uvadex må ikke fortyndes. Indholdet af hætteglasset skal injiceres i THERAKOS CELLEX-fotoferesesystemet straks efter at det er trukket ind i en sprøjte. Må ikke injiceres direkte i patienten.

Brugermanualen til THERAKOS CELLEX-instrumentet skal læses, inden dette lægemiddel tages i brug.

Uvadex, der er opbevaret i en plastsprøjte i mere end 1 time, skal kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Therakos Europe Ltd

College Business & Technology Park

Cruiserath, Blanchardstown

Dublin 15

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

38834

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. september 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. januar 2024