

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UVADEX 20 microgram/ml oplossing voor het modificeren van een bloedfractie.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 20 microgram methoxsaleen.
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 200 microgram methoxsaleen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Het product bevat 5% (v/v) ethanol en iedere dosis bevat maximaal 217 mg alcohol. Het bevat ook minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per toegediende dosis (maximaal volume 5,6 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor het modificeren van een bloedfractie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

UVADEX wordt -- alleen bij patiënten die niet op andere vormen van behandeling reageren (bijv. puvatherapie, systemische corticosteroïden, caryolysine, interferon alfa) -- samen met het fotoferesesysteem THERAKOS CELLEX gebruikt bij de palliatieve behandeling van de huidmanifestaties (solitaire of geconflueerde huidplaques, erythrodermie) van cutaan T- cellymfoom (CTCL) in een geavanceerd stadium (T2 - T4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Tijdens elke fotofereesebehandeling met UVADEX wordt de dosis UVADEX op basis van het behandelingsvolume (dat op het scherm van het instrument wordt weergegeven) met behulp van de volgende formule berekend:

Behandelingsvolume x 0,017 ml UVADEX, voor elke behandeling
Bijvoorbeeld: Behandelingsvolume = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml UVADEX

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van UVADEX bij kinderen zijn niet klinisch beoordeeld voor deze indicatie.

Lever- of nierfunctiestoornissen

UVADEX is niet klinisch beoordeeld bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. (zie rubriek 4.4.)

Wijze van toediening

Extracorporeel gebruik.

Niet rechtstreeks bij patiënten injecteren.

Voor het fotofereseproces wordt de patiënt via een katheter op het THERAKOS CELLEX-instrument aangesloten. In de centrifugebowl worden de rode bloedcellen gescheiden van de witte bloedcellen en het plasma. De rode bloedcellen en het teveel aan plasma worden aan de patiënt teruggegeven, terwijl de 'buffy coat' (met leukocyten verrijkt bloed) en een deel van het plasma in de fotoactivatiezak worden verzameld die zich aan de zijde van het instrument bevindt. Afhankelijk van de grootte van de centrifugebowl die bij het instrument wordt gebruikt, wordt de afnamecyclus van de 'buffy coat' drie tot zes maal herhaald.

Voorafgaand aan de fotoactivatiefase wordt de voorgeschreven hoeveelheid UVADEX in de recirculatiezak geïnjecteerd. Tijdens fotoactivatie circuleert het met leukocyten verrijkte bloed gedurende maximaal 90 minuten continu door de fotoactivatiekamer (fotoceptor), terwijl het aan één bank met uva-lampen (1-2 J/cm²) wordt blootgesteld.

Aan het einde van de fotoactivatiecyclus worden de fotogeeactiveerde cellen door de zwaartekracht opnieuw bij de patiënt geïnfundeed; de aanbevolen reïfusietijd is 15-20 minuten. De volledige fotofereseprocedure duurt maximaal tot 3 uur.

De patiënt moet de behandeling gedurende zes maanden elke maand op twee opeenvolgende dagen ondergaan. Bij patiënten bij wie de reactie op de behandeling na acht behandelingssessies nog onvoldoende is, kan het behandelingsschema voor de volgende drie maanden worden opgevoerd naar twee opeenvolgende dagen per twee weken.

Van een 'voldoende reactie' is sprake bij een verbetering van de huidscore met 25% (zie hieronder) die gedurende minimaal 4 weken aanhoudt.

Bepalen van de huidscore:

De ernst van de huidlaesies dient voor 29 lichaamsgebieden te worden bepaald (dit komt overeen met de score die wordt gebruikt bij het bepalen van de huidbeschadiging door brandwonden), met een score van 0 tot 4 volgens de volgende schaal:

- 0 = normale huid
- 0,5 = achtergrond normaal, met verspreide erythemateuze papulae
- 1 = minimaal erytheem en oedeem; geen schilfering of kloofvorming
- 2 = substantieel erytheem en oedeem; geen schilfering of kloofvorming
- 3 = submaximaal erytheem, schilfering en oedeem; geen schilfering of ectropium
- 4 = ernstigst; universele betrokkenheid met maximale erytheem, oedeem en schilfering; kloofvorming of ectropium

Iedere score voor de mate van ernstigheid moet vermenigvuldigd worden met het percentage oppervlak om een regionale score te verkrijgen. Alle regionale scores worden bij elkaar opgeteld voor een algemene laesiescore.

Een verbetering van 25% is een klinisch significante verandering die gewoonlijk samenhangt met de omvang van de totale ziektelast (de mate waarin het bloed en de lymfeklieren bij de maligne T-lymfocyten zijn betrokken) en een verbetering van de huidmanifestaties van de ziekte, wat vergezeld gaat van een vergelijkbare verbetering van de systemische ziekte. Om te voorkomen dat het kortdurend en beperkt opkomen en verdwijnen van huidlaesies wordt verward met een echte verbetering, moeten positieve veranderingen in huidlaesies gedurende minimaal vier weken aanhouden om als klinisch significant te worden beschouwd.

In zes maanden tijd mag het aantal fotoferesesessies niet groter zijn dan 20.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Voorgeschiedenis van idiosyncratische reacties en overgevoeligheidsreactie op methoxsaleen, psoraleenpreparaten of een van de hulpstoffen.

Gelijktijdig voorkomend melanoom, basalecelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid.

Gebruik door seksueel actieve mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij tijdens de behandeling adequate anticonceptie wordt toegepast (zie 4.6).

Tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Afakie.

Contra-indicaties voor de fotofereseprocedure:

Fotosensibiliteitsziekte (zoals porfyrie, lupus erythematodes disseminatus of albinisme).

Niet in staat een extracorporeel volumeverlies te verdragen (bijvoorbeeld als gevolg van een ernstige hartziekte, ernstige anemie, enz.).

Aantal witte bloedcellen groter dan 25.000 per mm³.

Eerdere splenectomie.

Coagulatiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alleen artsen met een speciale vaardigheid in het diagnosticeren en behandelen van cutaan T-cellymfoom en die speciaal zijn opgeleid in en ervaring hebben met het THERAKOS CELLEX-fotoferesesysteem mogen UVADEX gebruiken. Het gebruik van psoraleen in combinatie met ultraviolette stralingstherapie mag alleen onder constante supervisie van zo'n arts plaatsvinden. Vanwege de kans op oculaire beschadiging moet de patiënt door de arts volledig worden geïnformeerd over de risico's waarmee deze behandeling gepaard gaat. UVADEX mag alleen *ex vivo* worden gebruikt en moet rechtstreeks in de fotoactivatiezak worden toegediend. Als de mogelijkheid van ongeplande beschadiging van het bloed tijdens de procedure (bijvoorbeeld wanneer het alarm voor >43 °C afgaat) bestaat, dan mag het bloed alleen bij de patiënt worden gereïnfundeerd wanneer er geen hemolyse is opgetreden.

Voorzorgsmaatregelen op het gebied van anticonceptie

Zowel mannen als vrouwen die met UVADEX worden behandeld, moeten voor een afdoende anticonceptie zorgen, zowel tijdens de fotoferebehandeling als na voltooiing ervan.

Cataractogeniteit

Blootstelling aan hoge doses uva-licht veroorzaakt cataract bij dieren, een effect dat door orale toediening van methoxsaleen wordt versterkt. Omdat de concentratie methoxsaleen in de humane lens proportioneel is aan de serumwaarde wordt de concentratie aanzienlijk lager na *ex vivo* toediening door behandeling met methoxsaleen (met UVADEX) in vergelijking met de concentratie die na orale toediening wordt waargenomen. Desalniettemin, als de lens aan uva-licht wordt blootgesteld terwijl er zich methoxsaleen in de lens bevindt, dan zou de fotochemische werking kunnen leiden tot een irreversibele binding van methoxsaleen aan de proteïne- en DNA-bestanddelen van de lens. Om deze reden moeten de ogen van de patiënt tijdens de behandelingscyclus en gedurende de 24 uur daarna tegen uva-licht worden beschermd door het dragen van een goed afsluitende, geen uva-stralen doorlatende zonnebril.

Bijwerkingen op de huid

Na orale toediening van psoraleen, waarbij de serumconcentratie kan oplopen tot boven 200 ng/ml, kan blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling (zelfs door een raam) resulteren in ernstige brandwonden en, op lange termijn, tot 'voortijdige veroudering' van de huid. Het extracorporele gebruik van UVADEX hangt samen met een veel lagere systemische blootstelling aan methoxsaleen (het methoxsaleenniveau van meer dan 80% van de bloedmonsters die 30 minuten na reïfusie van de fotogeactiveerde 'buffy coat' werden verzameld was <10 ng/ml en de gemiddelde plasmaconcentratie van methoxsaleen was ongeveer 25 ng/ml). De hoeveelheid fototoxiciteit als gevolg van deze waarden is echter niet systematisch onderzocht. Daarom moeten patiënten gedurende de 24 uur na behandeling met fotofere als voorzorgsmaatregel voorkomen dat zij aan zonlicht worden blootgesteld.

De evaluatie van de huidscore kan beïnvloed worden door recentelijk zonnebaden van de patiënt.

Nierfunctiestoornis

Hoewel verscheidene ontvangers van een donornier met een slechte nierfunctie zijn behandeld met fotofere waarbij UVADEX werd gebruikt, is er slechts weinig aanvullende informatie beschikbaar over het gebruik van UVADEX bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij het kleine aantal ontvangers van een donornier die een behandeling met fotofere ondergingen, werden geen extra voorzorgsmaatregelen genomen, zoals een dosisreductie of een langdurigere bescherming tegen uva-licht, en de procedures werden goed verdragen en waren effectief.

Leveraandoeningen

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over het gebruik van fotofere met gebruik van UVADEX bij patiënten met een leveraandoening. Omdat voor de urine-uitscheiding een biotransformatie door de lever noodzakelijk is, is het mogelijk dat een leveraandoening kan resulteren in een langere halfwaardetijd van methoxsaleen. Dit kan leiden tot een verlengde fotosensitiviteit en daarom kan het nodig zijn de voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan zonlicht langer dan 24 uur na de behandeling met fotofere aan te houden. De potentiële voordelen van fotofere dienen afgewogen te worden tegen eventuele risico's alvorens met de procedure begonnen wordt.

Pediatrische patiënten

UVADEX is niet klinisch geëvalueerd bij kinderen.

Hoeveelheid alcohol

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden 5% (v/v) ethanol en iedere dosis (maximaal volume 5,6 ml) bevat maximaal 217 mg alcohol (ethanol), wat gelijk is aan 3,1 mg/kg per dosis van 5,6 ml. De hoeveelheid in één dosis van 5,6 ml van dit geneesmiddel is gelijk aan minder dan 6 ml bier of 3 ml wijn.

Bij extracorporele toediening is de systemische blootstelling naar verwachting laag en er is geen duidelijk klinisch effect; de voorschrijvende arts dient echter op de hoogte te zijn van het potentiële effecten van andere geneesmiddelen en voorzichtigheid is geboden bij leverziekte, alcoholisme, epilepsie, hersenletsel en hersenaandoeningen.

Hoeveelheid natrium

UVADEX bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per toegediende dosering (maximaal volume 5,6 ml).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel van methoxsaleen is aangetoond dat het in staat is om leverenzymen zowel op te wekken als te remmen lijkt het bij de mens primair te werken als een krachtige remmer van het microsomale oxidatieve metabolisme in de lever, inclusief, maar niet beperkt tot, CYP1A2, 2A6 en 2B1. Daarom worden interacties verwacht tussen methoxsaleen en andere geneesmiddelen waarvan het levercytochroom P450-systeem is betrokken bij het metabolisme. Het is aangetoond dat de klaring van cafeïne en antipyrine na behandeling met methoxsaleen aanzienlijk is afgenomen. Consumptie van andere P450-substraten kan derhalve resulteren in een langere halfwaardetijd van methoxsaleen. Het kan vervolgens leiden tot een verlengde fotosensitiviteit en daarom kan het nodig zijn de voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan zonlicht langer dan 24 uur na de behandeling met fotofereze aan te houden.

Uit onderzoek blijkt dat methoxsaleen ook de activatie van het metabolisme van paracetamol bij dieren en mensen vermindert, waarschijnlijk als gevolg van de met methoxsaleen samenhangende inhibitie van de oxidatieve transformatie van paracetamol door cytochroom P450 in de lever.

In één rapport wordt een patiënt met psoriasis en epilepsie beschreven bij wie de fenytoïnetoediening een sneller metabolisme van methoxsaleen veroorzaakte, wat heeft geleid tot lage methoxsaleenwaarden en falen van de PUVA-therapie. Substitutie van valproaat met fenytoïne resulteerde in een drie- tot viervoudige toename van methoxsaleenwaarden tot binnen het beoogde therapeutische bereik.

In het bloed wordt methoxsaleen gewoonlijk in grote mate aan albumine gebonden, maar het kan door een aantal geneesmiddelen, zoals dicumarol, promethazine en tolbutamide, worden verdrongen. Het is denkbaar dat methoxsaleen zich, als cumarinderivaat, op de bindingsplaats van cumarine op albumine vastzet, wat klinisch van belang kan zijn bij gelijktijdige toediening van beide middelen. Van de onderzochte geneesmiddelen verdringt echter alleen tolbutamide bij therapeutische concentraties methoxsaleen in een klinisch relevante mate van de bindingsplaats. Een gelijktijdig gebruik van methoxsaleen en tolbutamide kan daarom leiden tot een verhoogde fotosensitiviteit.

Daarom is bij de behandeling van patiënten die gelijktijdig met bekende fotosensitieve middelen worden behandeld (topisch of systemisch) bijzondere aandacht vereist. Tot dergelijke middelen behoren fluoroquinolones, furosemide, nalidixinezuur, fenothiazines, retinoiden, sulfonamiden, sulfonylureas, tetracyclines en thiazides.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voorzorgsmaatregelen op het gebied van anticonceptie: zowel mannen als vrouwen die met UVADEX worden behandeld, moeten voor een afdoende anticonceptie zorgen, zowel tijdens de fotoferebehandeling als na voltooiing ervan.

Zwangerschap

Hoewel er bij de mens geen ervaring is opgedaan met het gebruik van UVADEX tijdens de zwangerschap, blijkt uit dieronderzoek dat methoxsaleen bij toediening aan een zwanger vrouwtjesdier foetale afwijkingen kan veroorzaken. Daarom is het gebruik van UVADEX gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of methoxsaleen in moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom en vanwege de farmacodynamische eigenschappen van UVADEX is het gebruik ervan bij vrouwen die borstvoeding geven gecontraïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek gedaan voor het beoordelen van de reproductietoxiciteit van UVADEX.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Omdat er cardiovasculaire instabiliteit van voorbijgaande aard op kan treden en gezien de aanbeveling dat patiënten na fotofereese een zonnebril moeten dragen, is het waarschijnlijk dat fotofereesebehandeling met behulp van UVADEX lichte of matige bijwerkingen kan veroorzaken en daarom mogen patiënten niet meteen na de fotofereesebehandeling een voertuig besturen of een machine bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In het klinisch onderzoek naar fotofereese/UVADEX (CTCL 3) waren de bijwerkingen gewoonlijk licht van aard en van voorbijgaande aard en in de meeste gevallen was er een verband met de onderliggende pathologie. In verband met het gebruik van UVADEX werd slechts eenmaal misselijkheid en braken (wat gewoonlijk wordt geassocieerd met orale toediening van methoxsaleen) gemeld bij elk van de twee patiënten, d.w.z. een incidentie van 3,9% in het onderzoek. Er deden zich geen andere aan UVADEX gerelateerde bijwerkingen in CTCL 3 voor of in een ander klinisch onderzoek met UVADEX.

De volgende bijwerkingen hangen samen met de fotofereeseprocedure bij de behandeling van CTCL.

Gebeurtenis	CTCL 3 UVADEX		CTCL 1 & 2 Oraal Methoxsaleen	
	Aantal patiënten (%) N=51	Totaal aantal per behandeling Aantal behandelingen = 1032	Aantal patiënten (%) N=96	Totaal aantal per behandeling Aantal behandelingen = 4319
Hypotensie	0	0	7 (7,3)	7 (<0,2)
Koorts van voorbijgaande aard 6-8 uur na reinfusie van fotogeactiveerde cellen	0	0	8 (8,3)	17 (<0,4)

Complicaties van vasculaire toegang	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infectie/catheter gerelateerde infectie/sepsis	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Hieronder treft u de bijwerkingen aan die samenhangen met de fotofereprocedure volgens de klinische ervaring (klinisch onderzoek) met UVADEX bij andere indicaties.

Gebeurtenis	Andere ervaring na klinisch onderzoek met UVADEX	
	Per patiënt	Per behandeling
Hypotensie	< 2/100	< 8/10.000
Koorts van voorijgaande aard 6-8 uur na reïfusie van fotogeactiveerde cellen	< 1/100	< 2 /10.000
Complicaties van vasculaire toegang	< 5/100*	< 4/1000**
Infectie/catheter gerelateerde infectie/sepsis	< 4/100	< 2/1000

* Twee derde van de patiënten had een progressieve systemische sclerose

** Twee derde van de gebeurtenissen vond plaats bij patiënten met progressieve systemische sclerose

Tijdens behandeling van CTCL met UVADEX traden kleine, maar statistisch significante wijzigingen op in verscheidene biochemische en hematologische parameters. Deze worden niet als klinisch relevant beschouwd en worden hieronder samengevat.

Statistisch significante wijzigingen in laboratoriumwaarden Gemiddelde ± SD

Parameter	N	Uitgangswaarde	Laatste waarde	Delta
Albumine (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
Hematocriet (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hemoglobine (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
Rode bloedcellen (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende lijst met bijwerkingen is gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens en post-marketingervaring. De bijwerkingen worden weergegeven volgens systeemorgaanklasse en frequentie in de tabel hieronder: erg gebruikelijk (1/10); gebruikelijk (1/100 tot < 1/10); ongebruikelijk (1/1000 tot < 1/100); zeldzaam (1/10.000 tot < 1/1000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Bijwerking(en)	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties	Gebruikelijk
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Smaakstoornis	Gebruikelijk
Hartaandoeningen	Hypotensie	Gebruikelijk
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid en braken	Gebruikelijk
Huid- en onderhuidaandoeningen	Fotosensitiviteitsreactie	Ongebruikelijk
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Transiënte koorts en complicaties van vasculaire toegang	Gebruikelijk

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Uit acute ervaring met dieren blijkt een ruime veiligheidsmarge en het is zeer onwaarschijnlijk dat zich een gevaarlijke overdosis voordoet.

Terwijl er bij de mens geen ervaring is opgedaan met een overdosis UVADEX, wordt in de medische literatuur één geval van overdosis bij orale toediening van methoxsaleen vermeld. Een 25-jarige vrouw nam een dosis in die gelijk is aan ongeveer 85 mg/kg lichaamsgewicht (dat wil zeggen ongeveer 140 maal de therapeutische dosis orale methoxsaleen). De belangrijkste symptomen van vergiftiging waren misselijkheid, braken en duizeligheid. De patiënte werd in een donkere kamer verzorgd en haar cardiovasculaire functie werd bewaakt. Ze herstelde zonder restverschijnselen en werd 36 uur na opname uit het ziekenhuis ontslagen.

In het geval van een overdosis methoxsaleen moet de patiënt gedurende minimaal 24 uur in een donkere kamer verblijven.

Het THERAKOS CELLEX-instrument is zo ontworpen dat de optimale hoeveelheid uva-energie aan de met leukocyten verrijkte bloedfractie wordt afgegeven wanneer de tijd voor blootstelling aan uva-licht na het einde van de bloedafname is ingesteld op 1,5 uur. Mocht de met leukocyten verrijkte bloedfractie langer dan 30 minuten extra aan uva-energie worden blootgesteld, dan mogen de fotogeeactiveerde cellen niet aan de patiënt worden teruggegeven.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastische en immunomodulerende middelen, ATC-code: LO3AX

Werkingsmechanisme

Methoxsaleen is een fotosensibilisatiemiddel dat zich bij voorkeur in epidermale cellen ophoopt.

Hoewel fotochemotherapie klinisch al gedurende vele jaren wordt gebruikt, moet het mechanisme waardoor de behandeling effectief is nog volledig worden verklaard. Hoewel de precieze werking nog niet is vastgesteld, wordt er in het algemeen van uitgegaan dat de moleculaire processen die tot apoptotische celdood leiden te maken hebben met de intercalatie van methoxsaleen in het dubbelstrengs-DNA-molecuul binnen de kern. Bij de complexen nucleïnezuur-furocumarine die in dit intercalatieproces worden gevormd, gaat het om zwakke bindingskrachten zoals Van der Waals-krachten, waterstofbinding en hydrofiele krachten. De vorming ervan wordt makkelijk omgekeerd en als er geen fotoactivatie heeft plaatsgevonden, dan heeft dit geen farmacologische gevolgen. Bij activatie door blootstelling aan uva-licht bindt methoxsaleen zich echter aan de pyrimidinebasen van het nucleïnezuur (thymine, cytosine en uracil) en vormt covalente cross- links tussen de twee DNA-strengen. De reactie treedt in een paar microseconden op en wanneer de stralingsbron wordt uitgeschakeld keert de actieve stof meteen terug naar de inactieve vorm.

Farmacodynamische effecten

De vorming van fotoadducts resulteert in het stoppen van de proliferatie van lymfocyten waarna ze gedurende een periode van 72 uur afsterven. Dit acute effect op de T-cel is ten opzichte van de therapeutische werking waarschijnlijk slechts een kleine bijwerking. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat fotofereze kan werken als immunomodulator, waardoor de systemische antitumorreacties kunnen worden versterkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van UVADEX is in één ongecontroleerd, open-label onderzoek in meerdere centra, met één groep met 51 patiënten aangetoond. Patiënten met een tumor met een diameter van 5 mm of groter en patiënten bij wie CTCLbetrokkenheid van lever, milt, beenmerg of andere viscera klinisch aantoonbaar was, waren van dit onderzoek uitgesloten. Binnen de eerste zes maanden van de behandeling was de klinische reactie bij 17/51 (33%) van de patiënten voldoende. Details van de definitie wat als een voldoende klinische reactie wordt beschouwd, vindt u in rubriek 4.2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van intraveneus toegediende methoxsaleen is bij drie groepen gezonde vrijwilligers onderzocht, waarbij gedurende 60 minuten 5, 10 of 15 mg methoxsaleen via een infuus werd toegediend. De farmacokinetiek van methoxsaleen werd het beste beschreven door een drie-compartimenten-model met centraal compartiment waarbij de volumes en klaringen proportioneel aan het gewicht waren. De gemiddelde farmacokinetische parameters worden in de tabel hieronder aangegeven.

Samenvatting van de farmacokinetische parameters voor intraveneus toegediend methoxsaleen

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

In het klinische onderzoek dat met UVADEX is uitgevoerd, waren de methoxsaleenconcentraties in plasma bij 82% van de 754 onderzochte monsters 30 minuten na reïfusie van de fotogeactiveerde cellen lager dan 10 ng/ml. De gemiddelde methoxsaleenwaarde was ongeveer 25 ng/ml.

Distributie

Uit de resultaten van autoradiografisch onderzoek blijkt dat psoralenen zich bij ratten in de meeste organen verspreiden, maar dat de binding die optreedt van korte duur en reversibel is. Uit ander onderzoek bij ratten kwam naar voren dat de hoogste concentraties van de actieve stof in de lever en in de nieren voorkwamen, waarbij zich een vet/spierratio van 3:1 voordeed. De binding aan humaan albumine is hoog (80-90%).

Biotransformatie

Bij de mens ondergaat methoxsaleen bijna een complete biotransformatie waarbij weinig of geen actieve stof ongewijzigd in de urine of de feces wordt aangetroffen. Er zijn zowel geconjugeerde

als ongeconjugeerde metaboliëten geïdentificeerd. De weinige gegevens die beschikbaar zijn over de activiteit van de metaboliëten wijzen erop dat ze niet over de farmacologische activiteit van de moederstof beschikken.

Eliminatie

Bij de mens wordt na orale toediening zo goed als geen ongewijzigd methoxsaleen in de urine en feces teruggevonden. In onderzoek met radioactief gemerkte stoffen was de urine- uitscheiding van radioactiviteit 48 uur na toediening van de dosis gemiddeld 74%. De biliare excretie van methoxsaleen en haar metaboliëten, die wordt weergegeven door hetgeen wordt teruggevonden in de feces, was met 14% relatief klein.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alleen bij blootstelling aan aanzienlijk hogere doses dan de maximale menselijke blootstelling werden preklinische effecten waargenomen, waardoor deze gegevens voor het klinisch gebruik weinig relevant zijn, met uitzondering van hetgeen in andere rubrieken is beschreven (*zie rubriek 4.4*).

Na een vier weken durend simulatie-onderzoek naar toxiciteit bij honden die in totaal acht keer werden onderworpen aan extracorporele fotofereze, bij 1-2 J/cm², waarbij UVADEX aan de ‘buffy coat’ werd toegevoegd in een concentratie van 100 of 500 ng/ml werden geen potentiële manifestaties van toxiciteit geïdentificeerd.

Onderzoek naar de reproductieve toxiciteit bij ratten duidt erop dat methoxsaleen bij doses die een significante maternale toxiciteit veroorzaakten een negatieve invloed heeft op de foetale groei, levensvatbaarheid en morfologische ontwikkeling.

Vruchtbaarheidsonderzoek ter evaluatie van de reproductieve toxiciteit van UVADEX is niet verricht.

Het potentieel voor fototoxiciteit is in diermodellen uitgebreid bestudeerd. Na orale dosering zijn in de huid en in het oog manifestaties van fototoxische reacties gevonden en na intraperitoneale dosering zijn deze in de lever aangetroffen. Uit onderzoek bij de mens is gebleken dat het optreden van fototoxische reacties onwaarschijnlijk is, tenzij een systemische blootstelling van minimaal 30 ng/ml is bereikt. Omdat na voltooiing van de extracorporele fotofereze de methoxsaleenconcentratie in plasma na reïfusie van het met leukocyten verrijkt plasma zich consistent onder het niveau van detectie (10 ng/ml) bevindt, is de relevantie van de bevindingen van dieronderzoek slechts van beperkte waarde met betrekking tot het gebruik van UVADEX.

Uit enkele experimentele onderzoeken is gebleken dat als gevolg van blootstelling aan uv-licht door methoxsaleen de vatbaarheid voor carcinogenese van de huid kan toenemen. Van niet-fotogeactiveerd methoxsaleen is aangetoond dat het in bacteriën genmutaties veroorzaakt, dat het in gekweekte zoogdiercellen chromosomale afwijkingen en zusterchromatide-uitwisseling veroorzaakt en er is gemeld dat het bij mannetjesratten een overmaat van subcutane tumoren en nier- en longtumoren heeft veroorzaakt na orale toediening gedurende maximaal twee jaar van een dosis van 37,5 en 75 mg/kg/dag (5 x per week).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol 95%
Propyleenglycol
IJsazijn
Natriumacetaat trihydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

UVADEX kan zich aan PVC en aan andere plasticsoorten vasthechten, daarom mag voor het toedienen van dit geneesmiddel alleen de kit voor de THERAKOS CELLEX-fotofere-seprocedure worden geleverd die bestemd zijn voor gebruik met het instrument. Gewoonlijk is de sorptie van UVADEX door plasticsoorten in het fotofere-se-fotoactivatiecircuit van het instrument tijdens een fotofere-sebehandeling ongeveer 30%. Zodra UVADEX in een plastic injectiespuit wordt opgezogen moet het onmiddellijk in de fotoactivatiezak worden geïnjecteerd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in amberkleurige glazen injectieflacons (type 1) met gelamineerde stop (butyl rubber gelamineerd met een laagje fluorcarbon polymeer) en verzegeld met een afneembaar aluminium dopje. Verpakking: 12 x 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

UVADEX mag niet worden verdund. De inhoud van de injectieflacon moet onmiddellijk na het opzuigen in een injectiespuit in het THERAKOS CELLEX-fotoferesesysteem worden geïnjecteerd. Niet rechtstreeks bij patiënten injecteren.

Voorafgaand aan het gebruik van dit geneesmiddel moet de gebruikershandleiding van het THERAKOS CELLEX-systeem worden geraadpleegd.

Als UVADEX langer dan een uur in een plastic injectiespuit heeft gezeten, moet het worden weggegooid.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Therakos Europe Ltd,
College Business & Technology Park,
Cruiserath, Blanchardstown,
Dublin 15,
Ireland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33469

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2008

Hernieuwing van de vergunning: 18 april 2010

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4; 22 januari 2024.