

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE EINES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

UVADEX 20 Mikrogramm/ml Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Methoxsalen.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 200 Mikrogramm Methoxsalen.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Das Arzneimittel enthält 5 Vol.-% Ethanol und jede Dosis enthält bis zu 217 mg Alkohol.

Es enthält außerdem weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro verabreichter Dosis (maximales Volumen 5,6 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

UVADEX wird in Verbindung mit dem THERAKOS CELLEX Photopherese-System bei der palliativen Behandlung der Hautmanifestationen (Patch-Plaques, ausgedehnte Plaques, Erythrodermie) der fortgeschrittenen Phase (T2 - T4) von kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nur bei Patienten eingesetzt, die auf andere Behandlungsformen nicht angesprochen haben (z.B. PUVA-Therapie, Systemisches Corticosteroid, Carylolsin, Interferon Alpha).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei jeder Photopherese-Behandlung mit UVADEX wird die Dosierung von UVADEX dem Behandlungsvolumen (das auf dem Anzeigefeld des Gerätes angezeigt wird) entsprechend mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

Behandlungsvolumen x 0,017 ml UVADEX für jede Behandlung

Zum Beispiel: Behandlungsvolumen = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml UVADEX

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von UVADEX bei Kindern wurde für diese Indikation nicht klinisch geprüft.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

UVADEX wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht klinisch geprüft (siehe 4.4).

Art der Anwendung

Extrakorporale Anwendung.

Niemals dem Patienten direkt injizieren.

Beim Photopherese-Prozess wird der Patient über einen Katheter an das THERAKOS CELLEX-Gerät angeschlossen. Die roten Blutkörperchen werden im Zentrifugenbehälter von den weißen Blutkörperchen und dem Plasma getrennt. Die roten Blutkörperchen sowie überschüssiges Blutplasma werden zum Patienten zurückgeführt, während der *buffy coat* (Leukozyten-angereichertes Blut) und etwas Plasma in dem Photoaktivierungsbeutel gesammelt werden, der sich an der Seite des Gerätes befindet. Der Vorgang zur Sammlung von *buffy coat* wird je nach Größe der im Gerät verwendeten Zentrifugenschale drei- oder sechsmal wiederholt.

Die vorgeschriebene Menge von UVADEX wird vor der Photoaktivierungsphase in den Zirkulationsbeutel injiziert. Während der Photoaktivierung zirkuliert das Leukozyten-angereicherte Blut maximal 90 Minuten lang kontinuierlich in der Photoaktivierungskammer (Photozeptor) und wird dabei einer Bestrahlung mit UVA-Licht ($1-2 \text{ J/cm}^2$) aus einer einzelnen UVA-Lampenbank ausgesetzt.

Am Ende des Photoaktivierungszyklus werden die photoaktivierten Zellen dem Patienten durch Tropfinfusion reinfundiert; die empfohlene Reinfusionsdauer beträgt 15-20 Minuten. Die gesamte Photopherese-Prozedur dauert höchstens 3 Stunden.

Die Behandlung des Patienten sollte jeden Monat an zwei aufeinander folgenden Tagen über einen Zeitraum von sechs Monaten erfolgen. Bei Patienten, die nach acht Behandlungssitzungen keine adäquate Reaktion auf die Behandlung zeigen, kann die Behandlungsfrequenz für die nächsten drei Monate auf zwei aufeinanderfolgende Tage alle zwei Wochen erhöht werden.

Als 'adäquate Reaktion' wird eine 25%ige Verbesserung des Skin-Score (siehe unten) betrachtet, die über mindestens 4 Wochen anhält.

Ermittlung des Skin-Score:

Die Schwere von Hautläsionen sollte für jeden der 29 Abschnitte der Körperoberfläche (ähnlich der für die Einschätzung des Schweregrades von Verbrennungen verwendeten) nach der folgenden Skala von 0 bis 4 bestimmt werden:

0 = normale Haut

0,5 = weitgehend normale Haut mit vereinzelten erythematösen Papeln

1 = minimales Erythema und Ödeme; keine Schuppenbildung oder Risse

2 = erhebliches Erythema und Ödeme; keine Schuppenbildung oder Risse

3 = submaximales Erythema, Schuppenbildung und Ödeme; keine Risse oder Ektropion

4 = sehr schwer; Universalbeteiligung mit maximalem Erythema, Ödemen und Schuppenbildung; überhaupt Risse oder Ektropion

Jeder Schweregrad sollte mit dem Prozentwert der betroffenen Körperoberfläche multipliziert werden, um den Wert der einzelnen Regionen zu ermitteln. Alle Werte der Einzelregionen werden dann addiert, um einen Gesamtwundwert zu erlangen.

Eine 25%ige Verbesserung ist eine klinisch signifikante Veränderung, die typischerweise mit dem Ausmaß der allgemeinen Krankheitsbelastung (Grad der Beeinträchtigung von Blut und Lymphknoten durch maligne T-Lymphozyten) in Verbindung gebracht wird, da eine

Verbesserung der Hautmanifestationen der Erkrankung mit einer Verbesserung hinsichtlich der systemischen Erkrankung einhergeht. Um eine Verwechslung einer kurzzeitigen, mäßigen Zu- und Abnahme der Hautläsionen mit einer echten Verbesserung zu vermeiden, müssen positive Veränderungen mindestens vier Wochen lang anhalten, um als klinisch signifikant betrachtet werden zu können.

Die Anzahl der angewendeten Photopherese-Sitzungen sollte 20 Sitzungen innerhalb von sechs Monaten nicht übersteigen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Idiosynkratische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf Methoxsalen, Psoralenverbindungen oder einen der sonstigen Bestandteile.

Anwendung bei sexuell aktiven Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, sofern während der Behandlung keine adäquaten Methoden der Empfängnisverhütung angewandt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Während Schwangerschaft und Stillzeit

Aphakie

Gegenanzeigen für das Photopherese-Verfahren:

Photosensibilitätserkrankungen (z. B. Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes oder Albinismus).

Unfähigkeit, den extrakorporalen Volumenverlust zu tolerieren (z.B. aufgrund von schwerer Herzerkrankung, schwerer Anämie usw.).

Leukozytenzählung über 25.000 pro mm³.

Vorangegangene Splenektomie.

Gerinnungsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur Ärzte, die über spezielle Kompetenz in der Diagnose und Behandlung von kutanem T-Zell-Lymphom verfügen, speziell für die Benutzung mit dem THERAKOS CELLEX Photopherese-System geschult und entsprechend erfahren sind, sollten UVADEX anwenden. Eine Psoralen- und Ultraviolett-Bestrahlungstherapie sollte unter der kontinuierlichen Aufsicht eines solchen Arztes erfolgen. Da die Möglichkeit von Augenschädigungen besteht, muss der Patient vom Arzt vollständig über die Risiken informiert werden, die bei einer solchen Therapie bestehen. UVADEX soll ausschließlich *ex vivo* verwendet und direkt in den Photoaktivierungsbeutel verabreicht werden. Sollte die Möglichkeit bestehen, dass während des Verfahrens unplanmäßige Schädigungen des Blutes auftreten, (z.B. akustischer Alarm bei > 43 °C), darf das Blut dem Patienten nur dann reinfundiert werden, wenn keine Hämolyse aufgetreten ist.

Empfängnisverhütende Vorsichtsmaßnahmen

Sowohl Männer wie Frauen, die mit UVADEX behandelt werden, sollten adäquate empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, und zwar sowohl während als auch nach Beendigung der Photopherese-Therapie.

Kataraktogenizität

Hochdosierte UVA-Bestrahlung verursacht Katarakt bei Tieren, ein Effekt, der durch die orale Verabreichung von Methoxsalen verstärkt wird. Da die Konzentration von Methoxsalen in der menschlichen Linse proportional zum Serumspiegel ist, wird die Konzentration nach einer *ex vivo* Methoxsalen-Behandlung (mit UVADEX) im Vergleich zu der nach oraler Verabreichung beobachteten Konzentration wesentlich geringer sein. Ist die Linse einer UVA-Strahlung ausgesetzt, während Methoxsalen in der Linse vorhanden ist, kann die photochemische Wirkung allerdings zu einer irreversiblen Bindung von Methoxsalen an die Protein- und DNA-Komponenten der Linse führen. Aus diesem Grund sollten die Augen des Patienten während des Behandlungszyklus und während der darauffolgenden 24 Stunden durch eine rundum abschließende, UVA-undurchlässige Sonnenbrille vor UVA-Einstrahlung geschützt werden.

Ungünstige Auswirkungen auf die Haut

In der PUVA-Therapie werden orale Gaben von Psoralen-Verbindungen (z. B. Methoxsalen) gefolgt von einer Bestrahlung mit UVA-Licht eingesetzt. Die Serumkonzentrationen von Psoralen können bei der PUVA-Therapie 200 ng/ml überschreiten und die bei Einwirkung von Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung (selbst durch Fensterscheiben) kann zu ernsthaften Verbrennungen und langfristig einer "vorzeitigen Alterung" der Haut führen.

Die extrakorporale Anwendung von UVADEX ist mit einer wesentlich geringeren systemischen Einwirkung von Methoxsalen verbunden. Der Grad der Phototoxizität niedriger Spiegel von Methoxsalen ist jedoch nicht systematisch untersucht worden. Daher sollen die Patienten sich vorsichtshalber während der nächsten 24 Stunden nach der Photopherese-Behandlung nicht dem Sonnenlicht aussetzen.

Die PUVA-Therapie wurde mit einer dosisabhängigen Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und eventuell malignen Melanomen in Verbindung gebracht. Obwohl keine Hinweise darauf vorliegen, dass die extrakorporale Anwendung von UVADEX das Risiko für diese Arten des Hautkrebses erhöht, sollten Patienten mit bereits bestehendem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder malignem Melanom hinsichtlich Veränderungen ihrer Hautkrebserkrankung überwacht werden.

Einschränkung der Nierenfunktion

Obwohl mehrere Empfänger von Nierentransplantaten mit geringer Nierenfunktion eine Photopherese-Behandlung unter Verwendung von UVADEX erhalten haben, sind nur wenig zusätzliche Informationen über die Verwendung von UVADEX bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verfügbar. Bei den wenigen Empfängern von Nierentransplantaten, die einer Photopherese-Behandlung unterzogen wurden, gab es keinerlei zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen, wie etwa eine Reduzierung der Dosis oder eine zeitliche Verlängerung des Schutzes vor UV-Licht, und die Behandlungen wurden gut vertragen und waren effektiv.

Lebererkrankungen

Über die Anwendung der Photopherese mit UVADEX bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind keine speziellen Informationen verfügbar. Da die hepatische Biotransformation für die Ausscheidung über den Urin notwendig ist, könnte eine Leberfunktionsstörung zu einer verlängerten Halbwertszeit von Methoxsalen führen. Dies könnte zu einer längeren Lichtempfindlichkeit führen, und damit könnte es notwendig sein, die Vorsichtsmaßnahmen gegen Sonneneinstrahlung nach der Photopherese-Behandlung über den Zeitraum von 24 Stunden hinaus auszudehnen. Der potenzielle Nutzen der Photopherese-Behandlung sollte gegen alle möglichen Risiken abgewogen werden, bevor man mit diesem Verfahren beginnt.

Kinder und Jugendliche

UVADEX wurde bei Kindern nicht klinisch geprüft.

Alkoholgehalt

Das Arzneimittel enthält geringe Mengen an 5 Vol.-% Ethanol und jede Dosis (maximales Volumen: 5,6 ml) enthält bis zu 217 mg Alkohol (Ethanol), was 3,1 mg/kg pro 5,6-ml-Dosis entspricht. Die Menge in einer 5,6-ml-Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 6 ml Bier oder 3 ml Wein.

Bei extrakorporaler Anwendung ist zu erwarten, dass die systemische Belastung gering ist, und eine klinische Wirkung wurde noch nicht festgestellt. Der verschreibende Arzt sollte jedoch auf mögliche Wechselwirkungen von anderen Medikamenten achten und besondere Vorsicht ist bei Lebererkrankung, Alkoholismus, Epilepsie, Gehirnverletzung oder Gehirnerkrankung angeraten.

Natriumgehalt

UVADEX enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro verabreichter Dosis (maximales Volumen 5,6 ml).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl sich gezeigt hat, dass Methoxsalen in Hinsicht auf hepatische Enzyme sowohl induzierend als auch inhibierend wirken kann, scheint es bei Menschen vorrangig stark inhibierend auf die hepatischen mikrosomalen oxidativen Metabolismusprozesse zu wirken, einschließlich, aber nicht begrenzt auf CYP1A2, 2A6 und 2B1. Daher ist zu erwarten, dass Interaktionen zwischen Methoxsalen und anderen Arzneimitteln auftreten, in deren Metabolismus das hepatische Cytochrom P450 System involviert ist. Die Clearanceraten von Koffein und Antipyrin haben sich nach einer Methoxsalen-Behandlung als merklich reduziert erwiesen. Deshalb kann die Einnahme von anderen P450-Substraten zu einer verlängerten Halbwertszeit von Methoxsalen führen und in der Folge zu einer längeren Lichtempfindlichkeit, was erforderlich macht, dass sich der Patient mehr als 24 Stunden nach der Photopherese-Behandlung nicht dem Sonnenlicht aussetzt.

Studien haben gezeigt, dass Methoxsalen auch die metabolische Aktivierung von Paracetamol bei Tieren und Menschen vermindert, wahrscheinlich als Folge der durch Methoxsalen vermittelten Inhibierung der hepatischen Cytochrom P450 Oxidationstransformation von Paracetamol.

Ein Bericht beschreibt einen psoriatischen und epileptischen Patienten, bei dem die Verabreichung von Phenytoin eine verstärkte Metabolisierung von Methoxsalen induzierte, was zu geringen

Methoxsalen-Spiegeln und zum Scheitern der PUVA-Therapie führte. Die Substitution von Phenytoin durch Valproat führte zu einer drei- bis vierfachen Zunahme der Methoxsalen-Spiegel bis auf Werte, die innerhalb des mutmaßlichen therapeutisch wirksamen Bereichs liegen.

Im Blut ist Methoxsalen normalerweise stark an Albumin gebunden, kann jedoch durch eine Reihe von Arzneimitteln, wie Dikumarin, Promethazin und Tolbutamid verdrängt werden. Denkbar ist, dass Methoxsalen als ein Kumarinderivat an den Warfarin-Bindungsstelle von Albumin bindet, eine Tatsache, die von klinischer Bedeutung sein könnte, wenn die beiden Arzneimittel zugleich verabreicht werden. Von den untersuchten Arzneimitteln war jedoch nur Tolbutamid in therapeutischen Konzentrationen in der Lage, Methoxsalen in klinisch relevantem Ausmaß von seinem Bindungsstelle zu verdrängen. Die begleitende Verwendung von Methoxsalen und Tolbutamid kann daher zu verstärkter Photosensibilität führen.

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten angewandt werden, die eine begleitende Therapie (topisch oder systemisch) mit bekannten photosensibilisierend wirkenden Mitteln erhalten. Diese Mittel beinhalten Fluorochinolone, Furosemid, Nalidixinsäure, Phenothiazine, Retinoide, Sulfonamide, Sulfonylharnstoff, Tetracyclin und Thiazide.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütende Vorsichtsmaßnahmen: Sowohl Männer wie Frauen, die mit UVADEX

behandelt werden, sollten adäquate empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, und zwar sowohl während als auch nach Beendigung der Photopherese-Therapie.

Schwangerschaft

Obwohl es keine humanmedizinischen Erfahrungen mit der Verwendung von UVADEX während der Schwangerschaft gibt, legen die an Tieren gewonnenen Daten nahe, dass Methoxsalen fötale Schädigungen verursachen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Daher ist UVADEX kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden könnten (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methoxsalen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher und aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von UVADEX ist es während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität von UVADEX durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da die Möglichkeit eines vorübergehenden Auftretens von kardiovaskulärer Instabilität besteht, und da die Patienten im Anschluss an die Photopherese Sonnenbrillen tragen sollten, kann die Photopherese-Behandlung mit UVADEX wahrscheinlich geringfügige oder mäßige Nebenwirkungen haben, und die Patienten sollen unmittelbar nach der Photopherese keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In der klinischen Studie über Photopherese/UVADEX (CTCL 3) waren die Nebenwirkungen üblicherweise nur leicht und vorübergehend, und in den meisten Fällen standen sie im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Pathologie. Übelkeit und Erbrechen (die üblicherweise mit der oralen Verabreichung von Methoxsalen in Verbindung gebracht werden) traten jeweils nur einmal bei zwei Patienten auf, was in der Studie einer Vorkommensquote von 3,9 % entspricht).

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Photopherese-Verfahren zur Behandlung von CTCL waren wie folgt.

Ereignis	CTCL 3 UVADEX		CTCL 1 & 2 Methoxsalen oral	
	Anz. Patienten (%) N=51	Gesamtzahl nach Behand- lungen Anz. Behand- lungen = 1032	Anz. Patienten (%) N=96	Gesamtzahl nach Behand- lungen Anz. Behand- lungen = 4319
Hypotension	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Vorübergehendes Fieber 6-8 Std. nach Reinfusion der photoaktivierten Zellen	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Komplikation des venösen Zugangs	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infektion	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Im Folgenden sind unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die aufgrund von klinischen Erfahrungen (klinischen Studien) mit UVADEX bei anderen Indikationen mit dem Photopherese-Verfahren in Verbindung gebracht werden.

Ereignis	Sonstige Erfahrungen aus klinischen Studien mit UVADEX	
	Nach Patienten	Nach Anzahl der Behandlungen
Hypotension	< 2/100	< 8/10.000
Vorübergehendes Fieber 6-8 Std. nach Reinfusion der photoaktivierten Zellen	< 1/100	< 2 /10.000
Komplikation des venösen Zugangs	< 5/100*	< 4/1000**
Infektion/Katheterbedingte Infektion/Sepsis	< 4/100	< 2/1000

* Zwei Drittel der Patienten hatten progressive systemische Sklerose.

** Zwei Drittel der Ereignisse traten bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerose auf.

Geringfügige, jedoch statistisch signifikante Änderungen traten während der Behandlung von CTCL mit UVADEX bei einigen biochemischen und hämatologischen Parametern auf. Diese werden nicht als klinisch relevant betrachtet; sie sind im Folgenden zusammengefasst.

Statistisch signifikante Änderungen von Laborwerten
Mittelwert ± Standardabweichung

Parameter	N	Basiswert	Endwert	Delta
Albumin (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Kalzium (mg/dl)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	-0,3
Hämatokrit (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hämoglobin (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
Erythrozyten (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen beruht auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen. Die Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktion	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung	Häufig
Herzerkrankungen	Hypotonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Vorübergehendes Fieber & Komplikation eines Gefäßzugangs	Häufig

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tierversuche mit einmaliger hoher Dosis deuten auf einen großen Sicherheitsspielraum hin, und gefährliche Überdosierungen sind extrem unwahrscheinlich.

Während es keine humanmedizinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von UVADEX gibt, ist in der medizinischen Literatur ein Fall einer Überdosierung von oral verabreichtem Methoxsalen bekannt. Eine 25-jährige Frau hatte eine Dosis eingenommen, die etwa 85 mg/kg Körpergewicht entspricht (d.h. etwa das 140fache der therapeutischen Dosis von oral verabreichtem Methoxsalen). Die Hauptsymptome der Intoxikation waren Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Die Patientin wurde in einem abgedunkelten Raum gehalten, und ihre kardiovaskuläre Funktion wurde überwacht. Sie erholte sich ohne weitere Folgeerscheinungen und wurde 36 Stunden nach der Aufnahme aus dem Krankenhaus entlassen.

Im Falle einer Überdosierung von Methoxsalen sollte der Patient mindestens 24 Stunden in einem abgedunkelten Raum verbringen.

Das THERAKOS CELLEX-Instument ist so konstruiert, dass es einen optimalen Grad an UVA-Energie für die Leukozyten-angereicherte Blutfraktion liefert, wenn diese am Ende der Sammlungsphase der UVA-Bestrahlung 1,5 Stunden lang ausgesetzt wird. Wenn die Leukozyten-angereicherte Blutfraktion der UVA-Energie länger als weitere 30 Minuten lang ausgesetzt worden ist, sollten die photoaktivierten Zellen dem Patienten nicht reinfundiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, ATC-Code: L03AX

Wirkmechanismus

Methoxsalen ist ein photosensibilisierender Wirkstoff, der sich bevorzugt in den Epidermalzellen ansammelt.

Obwohl die Photochemotherapie seit vielen Jahren klinisch angewendet wird, konnte der Wirkmechanismus der Therapie bislang noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Obwohl die

genaue Wirkweise nicht bekannt ist, gilt als allgemein akzeptiert, dass bei den molekularen Prozessen, die zum apoptotischen Zelltod führen, die Zwischenschaltung von Methoxsalen in das doppelsträngige DNA-Molekül innerhalb des Nukleus beteiligt ist. An den bei diesem Zwischenschaltungsprozess gebildeten Nukleinsäure-Furokumarinkomplexen sind schwache Bindungskräfte, wie Van der Waals'sche Kräfte, Wasserstoffbindung und hydrophile Kräfte beteiligt. Diese Bindungen lassen sich leicht aufheben, und bei Fehlen einer Photoaktivierung sind sie ohne pharmakologische Folgen. Bei der Aktivierung durch Absorption von UVA-Licht jedoch geht Methoxsalen eine Verbindung mit den Pyrimidinbasen der Nukleinsäure (Thymin, Zytosin und Urazil) ein und bildet kovalente Bindungen zwischen den beiden DNA-Strängen. Die Reaktion erfolgt in wenigen Mikrosekunden, und wenn die Bestrahlung beendet wird, geht der arzneilich wirksame Bestandteil sofort wieder in seine inerte Form über.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Bildung von Photoaddukten führt zu den antiproliferativen Effekten auf die Lymphozyten, die dann innerhalb eines Zeitraums von etwa 72 Stunden absterben. Dieser Akuteffekt auf die T-Zelle ist wahrscheinlich ein geringerer Effekt in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit. Es gibt zunehmend mehr Beweise für die Annahme, dass die Photopherese möglicherweise eine Immunmodulation bewirkt, die zu einer Verstärkung der systemischen Antitumoreaktionen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von UVADEX ist in einer einarmigen, unkontrollierten, offenen Studie in mehreren Prüfzentren an 51 Patienten gezeigt worden. Patienten mit Tumoren von 5 mm Durchmesser oder größeren Tumoren, und Patienten, bei denen eine klinisch evidente CTCL-Beteiligung von Leber, Milz, Knochenmark oder anderer inneren Organe vorlag, waren aus dieser Studie ausgeschlossen. Innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung zeigten 17 von 51 Patienten (33 %) eine adäquate klinische Reaktion. Einzelheiten zur Definition einer adäquaten klinischen Reaktion sind in Abschnitt 4.2 angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Methoxsalen wurde in drei Gruppen von gesunden freiwilligen Versuchspersonen untersucht, denen 5, 10 oder 15 mg Methoxsalen über einen

Zeitraum von 60 Minuten infundiert wurden. Die Pharmakokinetik von Methoxsalen wurde am besten beschrieben durch ein dreiteiliges mammiläres Modell, bei dem die Volumina und Clearanceraten proportional zum Gewicht waren. Die durchschnittlichen pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für intravenös verabreichtes

Methoxsalen

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

In der klinischen Studie, die mit UVADEX durchgeführt wurde, waren die Methoxsalen-Konzentrationen im Plasma 30 Minuten nach der Reinfusion der photoaktivierten Zellen bei 82 % der 754 gemessenen Proben kleiner als 10 ng/ml. Der mittlere Methoxsalen-Spiegel im Plasma betrug etwa 25 ng/ml.

Verteilung

Ergebnisse von autoradiographischen Studien zeigen, dass Psoralene sich bei Ratten in den meisten Organen verteilen; die Bindung scheint allerdings kurzfristig und reversibel zu sein. Andere Studien an Ratten zeigten die höchsten Konzentrationen des arzneilich wirksamen Bestandteils in Leber und Nieren sowie ein Fett/Muskelverhältnis von 3:1. Die Bindung an humanes Albumin ist hoch (80-90 %).

Biotransformation

Bei Menschen erfährt Methoxsalen eine nahezu vollständige Biotransformation; in Urin oder Kot sind nur wenige oder überhaupt keine unveränderten Anteile des arzneilich wirksamen Bestandteils zu finden. Es wurden sowohl konjugierte als auch unkonjugierte Metaboliten identifiziert. Die wenigen Daten, die hinsichtlich der Aktivität der Metaboliten verfügbar sind, legen den Schluss nahe, dass diese nicht über die pharmakologische Aktivität der übergeordneten Verbindung verfügen.

Elimination

Bei Menschen lässt sich nach oraler Verabreichung praktisch kein unverändertes Methoxsalen in Urin oder Kot wiederfinden. In Radioaktivitätsstudien betrug die Radioaktivitätsausscheidung im Urin 48 Stunden nach der Anwendung im Durchschnitt 74 %. Die biliäre Exkretion von Methoxsalen und seinen Metaboliten, wie anhand der fäkalen Befunde ermittelt, war mit 14 % relativ gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Wirkungen wurden nur bei Expositionen beobachtet, die signifikant über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Verwendung hinweist, mit Ausnahme der in anderen Abschnitten beschriebenen Hinweise (*siehe 4.4*).

Das Ergebnis einer vierwöchigen Toxizitätsstudie an Hunden, die einer extrakorporalen Photopherese bei 1-2 J/cm² in insgesamt acht Sitzungen unterzogen wurden, wobei UVADEX in

Konzentrationen von 100 und 500 ng/ml dem *buffy coat* hinzugefügt wurde, hat keine potenziellen Manifestationen von Toxizität ergeben.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Methoxsalen das fötale Wachstum, die Lebensfähigkeit und die morphologische Entwicklung bei Dosierungen, die eine signifikante Toxizität der Muttertiere verursachen, ungünstig beeinflusst.

Fertilitätsstudien zur Einschätzung der Fertilitätstoxizität von UVADEX sind nicht durchgeführt worden.

Das Potenzial für Phototoxizität ist an Tiermodellen ausführlich untersucht worden. Manifestationen von phototoxischen Reaktionen wurden in Haut und Auge nach oraler Verabreichung sowie in der Leber nach intraperitonealer Verabreichung festgestellt. Humanmedizinische Studien haben gezeigt, dass phototoxische Reaktionen unwahrscheinlich sind, sofern die systemische Exposition nicht mindestens 30 ng/ml erreicht hat. Da die Plasma-Methoxsalenkonzentrationen nach der Reinfusion des Leukozyten-angereicherten Plasmas nach Abschluss der extrakorporalen Photopherese durchweg unterhalb der Nachweisgrenze (10 ng/ml) liegen, sind die Ergebnisse der Tierstudien im Kontext der Verwendung von UVADEX von begrenzter Relevanz.

Einige experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Methoxsalen die Anfälligkeit für die Genese von Hautkarzinomen als Folge der Einwirkung von UV-Licht erhöhen kann. Es hat sich gezeigt, dass nicht photoaktiviertes Methoxsalen Genmutationen in Bakterien sowie chromosomale Abweichungen und Schwesterchromatidenaustausch in kultivierten Säugetierzellen induziert; außerdem wurde berichtet, dass es eine Zunahme von renalen und subkutanen Tumoren sowie von Lungentumoren bei männlichen Ratten nach oraler Verabreichung in Dosierungen von 37,5 und 75 mg/kg/Tag (5 x wöchentlich) über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren induziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 95 %
Propylenglycol
Essigsäure 99 %
Natriumacetat-
Trihydrat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

UVADEX kann von PVC und anderen Kunststoffen aufgenommen werden; daher sollte zur Anwendung dieses Arzneimittels nur das THERAKOS CELLEX Photopherese-Anwendungskit verwendet werden, das speziell für die Verwendung mit dem Gerät geliefert wird. Die typische Aufnahme von UVADEX durch Kunststoffe im Photopherese- Photoaktivierungskreislauf des Geräts während einer Photopherese-Behandlung beträgt etwa 30 %. Nachdem UVADEX in eine Plastikspritze aufgezogen wurde, sollte es sofort in den Photoaktivierungsbeutel injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung sind in Braunglasdurchstechflaschen (Typ 1) mit laminierten Stopfen (Butylkautschuk mit Fluorpolymerkaschierung), versiegelt mit Flip-off-Verschlüssen aus Aluminium, abgefüllt. Packungsinhalt: 12 x 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

UVADEX soll nicht verdünnt werden. Der Inhalt der Durchstechflasche soll sofort nach dem Aufziehen in eine Spritze in das THERAKOS CELLEX Photopherese-System injiziert werden. Niemals direkt dem Patienten injizieren.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels soll das Bedienerhandbuch des THERAKOS CELLEX-Systems konsultiert werden.

Wenn UVADEX sich länger als eine Stunde in einer Plastikspritze befunden hat, sollte es entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

50522.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung: 18. April 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026