

UVADEX PROSPEKTÜS 20 mcg/ml Steril Solüsyon İçeren Flakon

Uvadex® (Methoxsalen) Steril Solüsyonu sadece, T-Cell Lenfoma teşhis ve tedavisinde özel uzmanlığı olan bir hekim tarafından ve UVAR veya UVAR XTS Fotoferez Sistemi için özel eğitim almış ve deneyimli bir uzman tarafından uygulanmalıdır.

FORMÜLÜ

1 ml Uvadex Steril Solüsyon (8-methoxypsoralen);

Etken madde olarak; 20 mcg methoxsalen,

Yardımcı madde olarak; 50 mg propilen glikol, 8 mg sodyum klorür, 1.75 mg sodyum asetat, 0.05 ml etanol, 0.0012 ml glasiyel asetik asit ve yeterli miktar injeksiyonluk su içerir.

Uvadex, Uvar XTS Fotoferez Sistemi ile birlikte lökositleri konsantrasyon halinde (buffy coat) vücut dışında tedavisinde kullanılır.

Methoxsalen Ammi majus (Umbelliferae) bitkisinin tohumlarında doğal olarak bulunan fotoaktif bir maddedir. Psoralenler ve furocoumarinler gurubudur. Kimyasal yapısı; 9-metoksi-7H-furo [3,2g][1]-benzopiran 7-bir'dir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikleri:

Etki Mekanizması: Methoxsalen'in tam olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Methoxsalen'in en iyi bilinen etki mekanizması DNA ile olan biyokimyasal reaksiyonudur.

Methoxsalen, fotoaktivasyon ile konjuge olur ve DNA ile kovalent bağlar oluşturur. Bunun sonucunda hem mono (tek bir DNA sarmalına bağlanarak) hem de bifonksiyonel birleşme (psoralenin her iki DNA sarmalına çapraz bağlanmasıyla) oluşur. Proteinlerle olan reaksiyonlar da tanımlanmıştır.

Kutanöz T hücreli Lenfomanın palyatif tedavisinde Fotoferez Sistemi ile hastadan alınan bir miktar kan santrifüj yolu ile kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücrelerin (buffy coat) tabakasından ayrılır. Kırmızı hücreleri hastaya geri verilir ve Uvadex Steril Solüsyon cihaza enjekte edilerek beyaz kan hücreleri (buffy coat) ile karıştırılır. Cihaz bu ilaç - hücre karışımını UVA ışınlarına (320 - 400 nm) maruz bırakarak, tedavi edilmiş hücreleri vücuda geri verir. Bu işlemin detayları için UVAR Fotoferez Sistemi Kullanıcı maneline bakınız.

Vücut dışında yapılan bu fototerapi işleminin vücuttaki maliyetli hücre ağırlığının %10'unun daha azını Methoxsalen ve ışına maruz bırakmasına rağmen bazı hastalardan tam cevap alınabilmektedir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar Fotoferezin, Maliyetli T- hücrelerinde karşı immün-aracılıklı cevabı aktive edebileceğini ileri sürmektedir.

Farmakokinetik Özellikleri:

Kutanöz T Hücreli Lenfoma'nın tedavisi için oral Methoxsalen uygulamasının ardından UVAR ve UVAR XTS sistemlerinin kullanımı önceden onaylanmıştır. Çeşitli hastalar arasında oral Methoxsalen kullanımında, maksimum plazma konsantrasyonları 6 ila 15 kat arasındadır. Hastalar arasındaki bu farklılığı azaltmak ve hücrelerin ilaca maruziyetini artırmak için; Uvadex, ayrılmış hücrelere (buffy coat) doğrudan enjekte edilir.

Methoxsalen serum albuminine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve epiderm hücreleri tarafından tercihli olarak alınır. Methoxsalen insanda hızla metabolize edilir ve 24 saat içinde ilacın yaklaşık %95'i metabolitleri halinde idrarla atılır.

Methoxsalen'in sistemik olarak verilmesinden hemen sonra hücreler tahrip olur. Derinin UVA'ya maruz kaldıktan sonra tahribatın en belirgin olan belirtisi gecikmeli ortaya çıkan eritemdir., bir kaç saat içinde başlamaz ancak 48 ila 72 inci saatlerde tepe noktasına ulaşır. Bu enflemasyon bir kaç gün veya birkaç hafta sürer ve epidermin hızla renginin koyulaşması ve stratum korneum'un kalınlaşması ile iyileşme kendini gösterir.

UVAR sistemi ile birlikte kullanılan UVADEX'de Methoxsalen dozu oral yoldan alınan dozdan çok daha düşüktür. (yaklaşık 200 kez).

ENDİKASYONLAR VE KULLANIM

UVAR Fotoferez yöntemi ile birlikte vücut dışında tedavi için endikedir.

KONTRENDİKASYONLAR

İŞİĞA DUYARLILIK: UVADEX (Methoxsalen) psoralen ürünlerine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Işığa aşırı duyarlılık gösteren hastalık öyküsü olan hastalarda methoxsalen tedavisine başlanmamalıdır. Işığa duyarlılığın eşlik ettiği hastalıklar; lupus eritematosus, porphyria cutanea tarda, eritropoietik porfiri, variegate porphyria, xeroderma pigmentosum ve albinizm 'i içerir.

UVADEX Steril Solüsyonu mercek yokluğundan dolayı önemli derecede artan retinal hasar ihtimali nedeniyle aphakia (Göz merceğinin olmaması) hastalığında kontrendikedir.

UYARILAR

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ (Konkomitan Tedavi) ; Anthralin, kömür katranı ve türevleri, griseofulvin, fenotiazinler, nalidiksik asit, halojenize salisilaniidler (bakteriyostatik sabunlar), sulfonamidler, tetrasiklinler, tiazidler ve belli başlı kalıcı organik boyalar (methylene blue, toluidine blue, rose bengal ve methyl orange) ışığa duyarlılığı artıran ajanlarla dikkatli kullanılmalıdır.

KARSİNOJENİTE, MUTAGENİTE, DOĞURGANLIK; Deriye UVA uygulamasından sonra (PUVA tedavisi) oral methoxsalen uygulaması karsinojeniktir. Sedef hastalığı için PUVA tedavisi uygulanan 1380 hasta üzerinde yapılan çalışmada 237 si 1422 pullu deri kanseri hücresi gösterdiler. Görülen bu kutanöz karsinom, nüfusun genelinden beklenen rakamın 17.6 katıdır. Önceden katran ve UVB tedavisi geçirmiş olma, iyonize radyasyon veya arsenik almış olma durumu PUVA tedavisinden sonra cilt karsinomu oluşma riskini artırmıştır. UVADEX tedavisinde methoxsalen dozu PUVA ile olandan 200 defa daha az olduğundan ve cilt yüksek kümülatif UVA ışınına maruz bırakılmadığından, Uvadex tedavisini müteakip cilt kanseri olması riski daha azdır.

103 hafta boyunca 37.5 ve 75 mg/kg dozda ağızdan sonda ile her hafta 5 gün ilaç verilen erkek farelerde methoxsalenin karsinojenik etkisi görülmüştür. 37.5 mg/kg doz, vücut dışında fotoferez tedavisi uygulamasında insan için vücut yüzey alanı esasına göre uygulanan tek bir methoxsalen dozunun 1900 katı civarındadır. Farelerin neoplastik lezyonları arasında böbreklerde tübüler epitelyum adenomları ve adenokarsinomu, zymbal bezlerin ve alveolar veya bronşiyolar adenomların karsinomu veya skuamöz hücre karsinomları vardır. Topikal veya peritoneal uygulanan methoxsalen albino ve tüysüz farelerde foto-kanserojendir.

S9 aktivasyonu ile methoxsalen Ames testinde mutajeniktir. S9 aktivasyonu ve UV ışığı yokluğunda methoxsalen in vitro klastrojeniktir. (Çin faresi yumurtalık hücrelerindeki kardeş kromozom değişimleri ve kromozom aberasyonları). Methoxsalen aynı zamanda DNA üzerinde hasara, zincirler arası çapraz bağlantı ve DNA onarımında hatalara yol açar.

GEBELİK KATEGORİSİ:

Gebelik kategorisi : D Kategorisi

Methoxsalen hamilelerde kullanıldığında ceninin zarar görmesine neden olabilir. Gebeler üzerinde yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar bulunmamaktadır. Uvadex gebelerde kullanılırsa veya kullanım sırasında gebelik olursa fetus üzerinde olası zararı konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Tedavi süresince hamile kalma ihtimali olan kadınlar hamile kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

UYARILAR

GENEL :

AKTİNİK DEJENERASYON: Methoxsalen verilmesinin ardından güneş ışığı ve/veya ultraviyoleye maruz kalınması ciltte erken yaşlanmaya sebep olabilir.

BAZAL HÜCRE KARSİNOMLARI: Multiple bazal hücre karsinomları gösteren veya bazal hücrelerde karsinomu öyküsü olan hastalar özenle gözlenmeli ve tedavi edilmelidir.

CİLT YANIKLARI: Methoxsalen'in tavsiye edilen dozu aşılır veya uyarılar dikkate alınmazsa UVA veya güneş ışığından (pencere camından dahi) ciddi yanıklar oluşabilir.

KATARAKT OLUŞUMU: Yüksek dozda UVA ışınının, hayvanlarda katarakt oluşumuna sebep olduğu gözlenmiştir. Oral yoldan alınan methoxsalen bu etkiyi şiddetlendirir. Göz merceğindeki methoxsalen konsantrasyonu serum konsantrasyonu ile orantılıdır. Vücut dışı Uvadex uygulamasında, methoxsalen serum konsantrasyonu oral methoxsalen kullanımında olduğundan önemli oranda daha düşüktür. Yine de Methoxsalen varlığında mercek UVA'ya maruz kalırsa, fotoaktivasyon, mercek içindeki biyomoleküllere bağlanmak için merkeze doğru daralmalarına yol açar. Mercek UVA'dan korunursa Methoxsalen kullanımdan 24 saat sonra mercek dışına dağılacaktır.

PUVA tedavisinden (oral methoxsalen) sonra uygun göz koruması uygulayan hastalarda katarakta yakalanma riski artışı görülmemiştir. İlk tedaviden sonraki beş yıl içinde hastalarda ortaya çıkan katarakt riski, nüfus genelindeki riskle hemen hemen aynıdır. Hastalara, UVADEX uygulamasını takip eden ilk 24 saat içinde UVA absorpsiyonu yapan, tam Korumalı (çerçeve etrafı tam kapalı) güneş gözlüğü kullanmaları hususu kesinlikle belirtilmelidir. Hastalar, dış ortamda yahut pencereden de olsa, doğrudan yahut dolaylı yoldan güneş ışığına maruz kaldıkları her durumda bu güneş gözlüklerini kullanmalıdırlar.

HASTA BİLGİLERİ :

Hastalar, methoxsalen tedavisini takiben 24 saatlik periyoda, açık alanda doğrudan veya dolaylı yoldan güneş ışığına maruziyette yahut pencere camından maruziyette, UVA emici tam korumalı (çerçeve etrafı tam kapalı) güneş gözlüğü kullanmaları ve güneşe maruz kalacak cildi örtmeleri yahut güneş koruyucu krem (SPF 15 veya daha üstü) kullanmaları konusunda, üzerinde durularak uyarılmalıdır.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Uyarılar bölümüne bakınız.

KARSİNOJENİK, MUTAJENLİK, DOĞURGANLIĞA ETKİ

Uyarılar bölümüne bakınız.

GEBELİK

Gebelik bölümüne bakınız.

EMZİREN ANNE

Bu ilacın anne sütüne karışıp geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için emziren annelere methoxsalen uygulanması durumunda önlem alınmalıdır.

PEDİATRİK KULLANIM

Çocuklarda güvenli kullanım tespit edilmemiştir. Uzun vadeli tedavinin potansiyel riskleri arasında uyarı bölümünde tanımlandığı gibi karsinojenite kataraktojenite olduğu gibi, yine uyarılar bölümünde tanımlanmış olan aktinik dejenerasyon olasılığı da vardır.

YAN ETKİLER

Fotoferez'in (UVAR Fotoferez Sistemi ile kullanılan UVADEX) yan etkileri birincil olarak hipotansiyona, ikincil olarak da vücut dışı hacimdeki (> %1) değişikliklerdir. CTCL 3 (UVADEX) çalışmasında 5 hastada 6 ciddi kardiyovasküler yan etki belirtilmiştir (5/51, % 10). Bu altı olayın 5 tanesi fotoferez tedavisi ile ilgili değildir ve tedavi şemasını etkilememiştir. İskemik kalp hastalığı olan bir hastada (1/51,%2) fotoferez tedavisinden sonraki ilk gün aritmi olmuş ancak bir sonraki gün geçmiştir. 5 hastada 6 enfeksiyon vakası olmuştur. Altı vakanın ikisi bir hastada kullanılan Hickmann kateteri enfeksiyonudur ve fotoferez programını aksatmamıştır. Diğer dört enfeksiyon vakası fotoferez ile ilgili değildir ve program kesilmeden uygulanmıştır.

DOZ AŞIMI

Methoxsalenin vücut dışı uygulanmasında her hangi bir doz aşımı rapor edilmemiştir. Yine de doz aşımı halinde hasta en az 24 saat karanlık odada tutulmalıdır.

DOZAJ VE UYGULAMA

Her UVADEX tedavisi lökositlerin toplanmasını, fotoaktivasyonu ve fotoaktive edilmiş hücrelerin infüzyonla geri verilmesini kapsar. UVADEX (methoxsalen) Steril Solüsyonu 10 ml'lik flakonlarda 200 mcg methoxsalen içerir (20 mcg/ml konsantrasyonda). Her UVAR Fotoferez sistemi ile her fotoferez tedavisinde, ilk buffy coat toplama siklusu sırasında doğrudan fotoaktivasyon torbasına UVADEX 10 ml (200 mcg) enjekte edilir. Altı siklus sonunda toplam 740 ml (240 ml toplanan hücreler (buffy coat), 300 ml plazma, 200 ml normal salin hazırlama sıvısı) toplanır ve fotoaktivasyon torbasında mevcut olan 200 mcg UVADEX ile karıştırılır.

Fotoaktivasyona tabi tutulan hücreler tekrar infüzyonla vücuda verilir. Ürün kullanılmadan önce UVAR Fotoferez Sistemi Kullanıcı El Kitabı okunmalıdır.

TEDAVİ ŞEMASI

Normal Tedavi Şeması : Uvadox tedavisi her dört haftada ardarda iki gün olmak üzere minimum 7 tedavi kür olmak üzere altı aylık tedavi programı uygulanır.

Hızlandırılmış Tedavi Şeması : Dördüncü tedavi kürü süresince (üçüncü ayda) hastada ciltteki belirtilerde artan bir iyileşme gözlenirse tedavi her iki haftada bir ard /arda iki güne çıkarılır. Eğer ciltte %25 den daha fazla bir iyileşme gözlenirse normal tedavi programı yeniden başlatılır.

Hızlandırılmış tedavi programı uygulanan hastalar maksimum 20 kür tedavi görebilirler. Uvadox tedavisinin 6 aydan daha fazla ve farklı bir tedavi şemasının uygulanmasının faydalı olacağına dair klinik bir bulgu bulunmamaktadır. CTCL 3 çalışmasında, 17 tedavi yanıtının 15'i ilk altı ayda alınmış olup, iki hastada altı aydan sonra tedaviye yanıt alınmıştır.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ

UVADEX (methoxsalen) Steri Solüsyon 20 mc/ml 10 ml'lik 12 flakon halinde orjinal ambalajındadır.

Saklama şartları ; 30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

RUHSAT TARİH VE NO :

ÜRETİM YERİ :Ben Venue Laboratories, Bedford, OH 441-46-0568

RUHSAT SAHİBİ : BİO-GEN İLAÇ SAN. TİC. LTD. ŞTİ.
Bosna Hersek Caddesi No:33/2 06510

Emek - ANKARA