

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methoxsalen Macopharma 20 microgram/ml oplossing voor het modificeren van een bloedfractie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 20 microgram methoxsaleen.

Eén ampul van 5 ml bevat 100 microgram methoxsaleen.

Hulpstoffen met bekend effect: 10,4 mg ethanol 96%, 17,7 mg natrium per ampul

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor het modificeren van een bloedfractie zonder zichtbare deeltjes

Heldere, kleurloze oplossing

pH van 5,0 tot 7,0

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Methoxsalen Macopharma oplossing is geïndiceerd bij volwassenen voor extracorporaal gebruik bij de palliatieve behandeling van cutaan T-celmyeloom in een gevorderd stadium bij patiënten die niet hebben gereageerd op andere vormen van behandeling.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Methoxsalen Macopharma mag niet rechtstreeks bij patiënten worden geïnjecteerd.

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Tijdens elke fotoferebehandeling met methoxsaleen wordt de dosering berekend op basis van het behandelingsvolume, met behulp van de onderstaande formule:

Behandelingsvolume x 0,017 ml Methoxsalen Macopharma voor elke behandeling

Bijvoorbeeld: Behandelingsvolume = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml Methoxsalen Macopharma

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Methoxsalen Macopharma bij kinderen en jongeren (onder de 18 jaar) zijn voor deze indicatie niet vastgesteld.

##### *Lever- of nierfunctiestoornis*

Methoxsalen Macopharma is niet klinisch getest bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Leverenzymen moeten vóór en tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Extracorporaal gebruik.

*Opmerking:*

Extracorporale fotochemotherapie mag alleen worden uitgevoerd door personen met een speciale opleiding en in instellingen die over de geschikte apparatuur voor deze behandeling beschikken.

Therapie met psoralen en UV-straling dient plaats te vinden onder constant toezicht van een arts met de gepaste opleiding.

De werkinstructies voor de procedure (volgens het bedrijf dat de gebruikte apparatuur vervaardigt en/of volgens recente richtlijnen) moeten strikt worden opgevolgd.

Bij het fotofereproce worden de componenten van het volbloed gescheiden. De erythrocyten en het overtollig plasma worden onmiddellijk teruggegeven aan de patiënt, terwijl de buffy coat (met leukocyten verrijkt bloed) en wat plasma worden verzameld. Er wordt Methoxsalen Macopharma aan toegevoegd, het wordt bestraald met UV-licht en vervolgens opnieuw in de patiënt gere-infuseerd.

De volgende basisregels moeten worden nageleefd:

- Het hematocriet van de afgescheiden bloedfractie mag niet hoger zijn dan 5%, om de blootstelling aan de UVA-straling niet te blokkeren en zo de werkzaamheid van de behandeling te verlagen.
- Voorafgaand aan de bestraling met UVA-licht (in de stralingszak) worden heparine, isotone zoutoplossing en de voorgeschreven hoeveelheid Methoxsalen Macopharma aan de leukocyten toegevoegd.
- De hoeveelheden die voor de therapie worden verzameld, kunnen variëren (van 120 tot 540 ml), afhankelijk van het lichaamsgewicht, het bloedvolume en de gebruikte therapiemethode (online of offline).
- Tijdens de fotoactivering wordt het met leukocyten verrijkte bloed bestraald met UVA-licht (1 tot 2 J/cm<sup>2</sup>).
- Aan het einde van de fotoactiveringscyclus worden de fotogeactiveerde cellen gere-infuseerd via intraveneuze infusie. De aanbevolen duur van de re-infusie is 15 tot 20 minuten.
- De buffy coat-verzamelcyclus wordt tot zes keer herhaald en de volledige fotofereprocedure duurt ongeveer 3 tot 4 uur.
- Tijdens de therapie dienen bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur gecontroleerd te worden.

Duur van de behandeling

Gedurende de eerste drie maanden wordt aanbevolen om de behandeling op twee opeenvolgende dagen om de 2 tot 4 weken uit te voeren. Daarna worden 2-daagse behandelingscycli om de 3 tot 4 weken aanbevolen.

Het is aangetoond dat hogere behandel frequenties niet tot betere behandelresultaten leiden.

Zodra de maximale respons op de behandeling is bereikt, moeten de intervallen geleidelijk worden verlengd tot 4 tot 8 weken en vervolgens worden voortgezet in de vorm van een onderhoudstherapie om de 8 weken.

De duur van de fotoferesetherapie moet minimaal 6 maanden zijn. Bij patiënten die goed reageren op de behandeling of bij wie de ziekte kan worden gestabiliseerd en een goede kwaliteit van leven wordt geboden, kan fotofere worden uitgevoerd gedurende 2 jaar of langer.

De bovenstaande aanbevelingen zijn een algemene richtlijn. Therapiacycli kunnen individueel worden aangepast aan het specifieke klinische beeld en de reactie van de patiënt. Zie ook rubriek 6.6

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere psoraleenverbindingen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijkijdige kwaadaardige huidtumor (bijv. melanoom, basaliom)
- Lichtgevoeligheidsziekte (bijv. porfyrie, systemische lupus erythematosus of albinisme)
- Gebruik door seksueel actieve mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij doeltreffende anticonceptie wordt gebruikt gedurende de behandeling (zie rubriek 4.6)
- Afakie
- Zwangerschap en borstvoeding.

Contra-indicaties voor de fotofere-se-procedure:

- Onvermogen om het voorbijgaande volumeverlies te verdragen (bijv. als gevolg van een ernstige hartziekte, ernstige bloedarmoede, enz.)
- Eerdere splenectomie
- Stollingsstoornis
- Leukocytenaantal boven 25.000/mm<sup>3</sup>.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Extracorporale fotochemotherapie mag alleen worden uitgevoerd door personen met een speciale opleiding en in instellingen die over de geschikte apparatuur voor deze behandeling beschikken.

Therapie met psoraleen en UV-straling dient plaats te vinden onder constant toezicht van een arts met de gepaste opleiding.

Vanwege de mogelijkheid van onomkeerbaar oogletsel als bijwerking, dient de patiënt volledig te worden geïnformeerd over de risico's van dit type therapie.

Methoxsalen Macopharma mag alleen ex vivo worden gebruikt en moet rechtstreeks aan de afgescheiden leukocyten worden toegevoegd. Als er een mogelijkheid bestaat dat het bloed tijdens de procedure is beschadigd, mag het alleen opnieuw aan de patiënt worden toegediend indien er geen hemolyse is opgetreden.

#### Hypotensie

Bij sommige patiënten kan tijdens de behandeling voorbijgaande hypotensie optreden. Bij de meeste patiënten blijft het asymptomatisch en verdwijnt het na re-infusie van het bloed. Af en toe moet een normale zoutoplossing worden toegediend tijdens de fotofere-se om de bloeddruk te stabiliseren. Patiënten die regelmatig antihypertensiva gebruiken, dienen met de inname te wachten tot het einde van de fotofere-seprocedure (zie rubriek 4.8).

#### Hypertriglyceridemie

Bij patiënten met verhoogde triglycerideniveaus in het bloed kan de werkzaamheid van de procedure beperkt zijn, omdat de fotofere-se-instrumenten de witte bloedcellen niet van vetrijk bloed kunnen scheiden. Daarom moeten patiënten die een fotofere-sebehandeling gaan krijgen voorafgaand aan de therapie vasten – hun triglycerideniveau moet bij het begin van de behandeling lager zijn dan 300 mg/dl.

#### Vorming van cataract

Blootstelling aan hoge doses UVA-licht veroorzaakt cataract bij dieren, een effect dat wordt versterkt door de toediening van oraal methoxsaleen. Aangezien de concentratie methoxsaleen in de menselijke lens evenredig is met het serumniveau, zal de concentratie substantieel lager zijn na ex vivo methoxsaleenbehandeling (met Methoxsalen Macopharma) in vergelijking met de concentratie die wordt waargenomen na orale toediening. Indien de lens echter wordt blootgesteld aan UVA-licht gedurende de tijd dat methoxsaleen in de lens aanwezig is, kan de fotochemische werking leiden tot een onomkeerbare binding van methoxsaleen aan eiwit- en DNA-componenten van de lens. Om deze reden moeten de ogen van de patiënt tijdens de behandelingscyclus en gedurende de 24 uur erna worden beschermd tegen UVA-licht door middel van een omvattende UVA-ondoorzichtige zonnebril (zie rubriek 4.8).

### Bijwerkingen op de huid

Na orale toediening van psoraleen (waarbij de serumconcentraties hoger kunnen zijn dan 200 ng/ml) kan blootstelling aan zonlicht of UV-straling (zelfs achter vensterglas) leiden tot ernstige brandwonden en, op lange termijn, tot 'vroegtijdige veroudering' van de huid.

Extracorporaal gebruik van Methoxsalen Macopharma oplossing wordt geassocieerd met een veel lagere systemische blootstelling aan methoxsaleen (meer dan 80% van de bloedstalen die 30 minuten na re-infusie van de fotogeactiveerde buffy coat werden genomen, vertoonden methoxsaleenconcentraties < 10 ng/ml en de gemiddelde methoxsaleenconcentratie in plasma was ongeveer 25 ng/ml). De hoeveelheid fototoxiciteit van deze niveaus is echter niet systematisch onderzocht. Daarom dienen patiënten als voorzorgsmaatregel blootstelling aan zonlicht te vermijden tijdens de 24 uur na de fotoferebehandeling.

### Leverfunctiestoornis

Aangezien biotransformatie in de lever noodzakelijk is voor uitscheiding via de urine, is het mogelijk dat een leverfunctiestoornis kan resulteren in een verlengde halfwaardetijd van methoxsaleen. Dit kan leiden tot langdurige lichtgevoeligheid. Bij patiënten met leveraandoeningen moeten de voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan zonlicht daarom waar nodig worden verlengd.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over het gebruik van fotofere met Methoxsalen Macopharma bij patiënten met leverfunctiestoornis.

### Nierfunctiestoornis

Hoewel verschillende ontvangers van niertransplantaties met een slechte nierfunctie zijn behandeld met fotofere, is er weinig aanvullende informatie beschikbaar over het gebruik van methoxsaleen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er werden geen extra voorzorgsmaatregelen genomen, zoals dosisverlaging of verlenging van de bescherming tegen UV-licht, bij de weinige niertransplantatiepatiënten die een fotoferebehandeling hebben ondergaan en de procedures werden goed verdragen en waren doeltreffend.

### Informatie over bepaalde hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol 96% (alcohol): Bij een verondersteld behandelingsvolume van 240 ml wordt de patiënt blootgesteld aan 4,1 ml Methoxsalen Macopharma en dus aan 8,528 mg ethanol 96% (2,08 mg ethanol 96%/ml).

Dit geneesmiddel bevat 9,984 mg alcohol (ethanol 96%) in elke ampul. De hoeveelheid in één ampul (5 ml) van dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 0,25 ml bier of 0,1 ml wijn.

Bij extracorporale toediening wordt verwacht dat de systemische blootstelling laag is en er zijn nog geen klinische effecten waargenomen. De voorschrijvende arts dient echter rekening te houden met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij leveraandoeningen, alcoholisme, epilepsie, hersenletsel of hersenziekten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, d.w.z het is in principe 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium in twee ampullen (10 ml). Dit is het equivalent van 1,77% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Fenytoïne*

Fenytoïne kan het metabolisme van psoraleen stimuleren. Het falen van de methoxsaleentherapie kan aan deze interactie worden toegeschreven indien ze gelijktijdig worden toegediend.

### *Tolbutamide*

Methoxsaleen is sterk gebonden aan serumalbumine, maar kan ook worden verdrongen, met name door tolbutamide. Gelijktijdig gebruik van methoxsaleen en tolbutamide kan leiden tot verhoogde lichtgevoeligheid.

### *Cytochroom P450*

Methoxsaleen wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450 (CYP1A2). Daarom is voorzichtigheid geboden als geneesmiddelen die voornamelijk door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (melatonine, xanthines zoals cafeïne, theofylline) gelijktijdig worden toegediend. Gelijktijdige toediening kan de halfwaardetijd van methoxsaleen verlengen en resulteren in een verlengde lichtgevoeligheid.

Hoewel is aangetoond dat methoxsaleen in staat is tot zowel de inductie als remming van leverenzymen, lijkt het bij mensen primair te werken als een krachtige remmer van microsomale, oxidatieve, metabole processen. Het is daarom te verwachten dat er interacties zullen optreden tussen methoxsaleen en andere geneesmiddelen waarvan het metabolisme het cytochroom P450-systeem (met name CYP1A2) omvat. De klaring van cafeïne was aanzienlijk verminderd na behandeling met methoxsaleen. Zowel geconjugeerde als niet-geconjugeerde metabolieten werden geïdentificeerd, maar geen van beide vertoonde farmacologisch relevante activiteit.

### *Fotosensibiliserende middelen*

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die cytotoxische of andere fotosensibiliserende middelen gebruiken gelijktijdig:

fluoroquinolonen, furosemide, retinoïden, sulfonyleuremderivaten, anthraline, koolteer, griseofulvine, nalidixinezuur, sulfonamiden, tetracyclines, gehalogeneerde salicylanilinederivaten, thiaziden, fenothiazines, methyleenblauw, toloniumchloride, Bengaals roze, methyloranje, orale coumarine-anticoagulantia.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Anticonceptie bij mannen en vrouwen:

Zowel mannen als vrouwen die met Methoxsalen Macopharma worden behandeld, moeten geschikte anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met de fotoferesetherapie.

Bij mannen en vrouwen moet anticonceptie worden gebruikt gedurende respectievelijk 3 maanden en 6 maanden na voltooiing van de laatste cyclus van de fotoferesetherapie.

### Zwangerschap

Tot op heden zijn er geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van methoxsaleen bij zwangere vrouwen. Daarom is methoxsaleen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Preklinische gegevens wijzen erop dat methoxsaleen mogelijk schade toebrengt aan de foetus wanneer het wordt gebruikt bij drachtige dieren.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of methoxsaleen in de moedermelk wordt uitgescheiden, daarom is het gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

Preklinische gegevens geven aan dat langdurige blootstelling aan hooggedoseerde orale psoralenen negatieve effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan hebben.

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

Als gevolg van de speciale toedieningswijze (extracorporaal gebruik) kan voorbijgaande cardiovasculaire instabiliteit optreden. Bovendien dienen patiënten een zonnebril te dragen na een fotoferebehandeling (zie rubriek 4.4). Daarom mogen patiënten niet rijden of machines bedienen onmiddellijk na de fotofere-behandeling.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij extracorporaal gebruik van methoxsaleen waren fototoxische reacties, misselijkheid, braken, congestief hartfalen en hypotensie. Tijdens de behandeling kunnen de ernst en frequentie van bijwerkingen afnemen en in het algemeen is stopzetting van de behandeling niet nodig.

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens

<b>Vaak</b> ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	<b>Niet bekend</b> (de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Infecties	
<b>Oogaandoeningen</b>	
	Fototoxische reacties, bijv. vorming van cataract, chorioretinitis (zie rubriek 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Hypotensie Duizeligheid	
<b>Gastro-intestinale stoornissen</b>	
Misselijkheid Braken	
<b>Aandoeningen van de huid en het subcutaan weefsel</b>	
	Fototoxische reacties, bijv. pruritus of erytheem (zie rubriek 4.4)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
	Koorts (2 tot 12 uur na behandeling kan lichte koorts optreden)
<b>Letsels, intoxicaties en procedurecomplicaties</b>	
Veneuze toegangscomplicatie na herhaalde venapunctie	

### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Gevaarlijke overdosering van extracorporaal methoxsaleen is hoogst onwaarschijnlijk – tot op heden zijn er geen gevallen bekend.

Bij orale intoxicatie zijn de meest waarschijnlijke symptomen misselijkheid, hevig braken en duizeligheid.

In het geval van een overdosis methoxsaleen, moet de patiënt gedurende ten minste 24 uur in een verduisterde kamer worden gehouden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastische en immuunmodulerende middelen, andere immunostimulantia, ATC-code: L03AX

#### Werkingsmechanisme

Methoxsaleen is een fotosensibiliserend middel. Hoewel fotochemotherapie al vele jaren klinisch wordt toegepast, is het mechanisme dat de therapie doeltreffend maakt, nog niet volledig opgehelderd. De algemene aanname is dat de moleculaire processen die tot apoptotische celdood leiden, het intercaleren van methoxsaleen in het dubbelstrengige DNA-molecuul in de kern met zich meebrengt. De nucleïnezuur-furocoumarinecomplexen die bij dit intercalatieproces worden gevormd, omvatten zwakke bindingskrachten zoals van der Waals-krachten, waterstofbinding en hydrofiele krachten. Deze bindingskrachten kunnen gemakkelijk worden omgekeerd en bij afwezigheid van fotoactivering hebben ze geen farmacologische gevolgen. Bij activering door absorptie van UVA-licht bindt methoxsaleen zich echter aan de pyrimidinebasen van het nucleïnezuur (thymine, cytosine en uracil) en vormt het covalente kruisverbindingen tussen de twee DNA-strengen.

De reactie vindt plaats in enkele microseconden en wanneer de straling wordt uitgeschakeld, keert de actieve stof onmiddellijk terug naar zijn inerte vorm.

Het mechanisme waarmee de fotofereprocedure werkt, werd onderzocht door bepaalde eiwitten te observeren die apoptose induceren (bcl-2 en fas). In perifeer bloed aanwezige lymfocyten werden direct voor en 24 uur na de behandeling geïsoleerd, en de aantallen bcl-2 en fas werden geregistreerd in vergelijking met een onbehandelde controlegroep. Aangetoond werd dat het aandeel fas-eiwitten significant hoger was na behandeling, terwijl dat van bcl-2 ongewijzigd bleef. De fotofereprocedure bleek ook het aandeel apoptotische cellen in gekweekte lymfocyten te vergroten. Deze apoptotische cellen lijken te worden geabsorbeerd door dendritische cellen en gepresenteerd als antigenen, zodat een specifieke celgemedieerde immuunrespons wordt opgewekt en onmiddellijk in werking gesteld. Het exacte mechanisme is niet in detail opgehelderd.

#### Farmacodynamische effecten

De vorming van fotoadducten resulteert in het stoppen van de proliferatie van lymfocyten en, over een periode van ongeveer 72 uur, sterven ze af. Dit acute effect op de T-cel is waarschijnlijk een ondergeschikt effect met betrekking tot therapeutische werkzaamheid. Er is een steeds grotere hoeveelheid bewijs die suggereert dat fotofere kan werken als een immuunmodulator, die leidt tot een versterking van de systemische antitumorresponsen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

41 patiënten met verschillende ziekten (CTCL, GVHD, systemische sclerose) ondergingen in totaal 1.210 fotoferebehandelingen. De CTCL-patiënten met erythrodermie en intacte immuuncompetentie waren degenen die het meest gunstig reageerden, maar zelfs CTCL in een vergevorderd tumorstadium werd met succes behandeld.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Toediening

Tijdens de fotofere worden de volbloedcomponenten gescheiden. De erythrocyten en het overtollig plasma worden onmiddellijk gere-infuseerd in de patiënt, terwijl de buffy coat (met leukocyten verwijkt



bloed) en wat plasma worden verzameld, met methoxsaleen worden behandeld, worden bestraald met UVA-licht (320 tot 400 nm) en vervolgens opnieuw in de patiënt gere-injecteerd of gere-infuseerd. In een onderzoek bij 16 patiënten werd de hoeveelheid methoxsaleen die nodig is voor extracorporaal gebruik vergeleken met de hoeveelheid oraal methoxsaleen die nodig is om vergelijkbare gehalten aan werkzame stof in de leukocytfraction te bereiken. Er werd aangetoond dat voor de extracorporale techniek tussen 1/250 en 1/500 van de orale hoeveelheid werd gebruikt.

#### Distributie en biotransformatie

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Methoxsaleen wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever door hydroxylering en glucuronidering.

#### Eliminatie

De metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. 90% van de toegediende dosis wordt na 6 tot 8 uur in de urine teruggevonden.

Specifieke farmacokinetische studies bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen, oudere patiënten of pediatrische patiënten zijn niet uitgevoerd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Chronische toediening van 12 mg/kg per dag bij muizen gedurende 1 jaar heeft geen toxische effecten opgeleverd. Chronische intraperitoneale toediening van 4 mg methoxsaleen in combinatie met UV-licht (320 tot 400 nm) heeft geleid tot toxische reacties van huid en lever. Oculotoxische effecten zijn waargenomen bij methoxsaleen in combinatie met UVA-licht.

Het potentieel voor fototoxiciteit is uitgebreid bestudeerd in diermodellen. Manifestaties van fototoxische reacties zijn vastgesteld in de huid en ogen na orale toediening en in de lever na intraperitoneale toediening. Studies bij mensen hebben aangetoond dat het onwaarschijnlijk is dat fototoxische reacties optreden, tenzij de systemische blootstelling ten minste 30 ng/ml bedraagt.

Dagelijkse dosissen tussen 15 en 150 mg/kg resulteerden in een dosisafhankelijke vermindering van de voortplanting bij ratten. De groei, levensvatbaarheid en morfologische ontwikkeling van de foetus werden negatief beïnvloed.

Experimentele studies hebben aangetoond dat methoxsaleen de gevoeligheid voor huidcarcinogenese als gevolg van blootstelling aan UV-licht kan verhogen. Van methoxsaleen is gemeld dat het een toename van nier-, subcutane en longtumoren heeft veroorzaakt bij mannelijke ratten na orale toediening van dosissen van 37,5 en 75 mg/kg/dag gedurende maximaal twee jaar.

Het is aangetoond dat niet-fotogeactiveerd methoxsaleen genmutaties in bacteriën induceert, evenals chromosomale afwijkingen en uitwisseling van zusterchromatiden in zoogdiercellen.

Op basis van het werkingsmechanisme kan voor methoxsaleen de mogelijkheid van teratogene of embryotoxische effecten niet worden uitgesloten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Ethanol 96 procent

Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Methoxsaleen kan sorberen op PVC en andere synthetische materialen. Zodra de Methoxsalen Macopharma-oplossing in een plastic spuit is opgetrokken, moet deze onmiddellijk in de fotoactivatiezak worden geïnjecteerd.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplossingen voor infusie.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking te bescherming tegen licht. Dit geneesmiddel moet onmiddellijk na het openen worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen ampullen van 5 ml  
Verpakkingsgrootte: 50 ampullen

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Methoxsalen Macopharma mag niet worden verdund.  
De inhoud van de ampul mag niet rechtstreeks bij patiënten worden geïnjecteerd. Zie ook rubriek 4.2

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Maco Pharma  
Rue Lorthiois  
59420 Mouvaux  
Frankrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE593377

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 11/2024