

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methoxsalen Macopharma 20 Mikrogramm/ml Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Methoxsalen.

Eine 5 ml Ampulle enthält 100 Mikrogramm Methoxsalen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 10,4 mg Ethanol 96 %, 17,7 mg Natrium pro Ampulle

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion

ohne sichtbare Partikel

Klare, farblose Lösung

pH-Wert 5,0 bis 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

METHOXSALEN MACOPHARMA Lösung ist bei Erwachsenen zur extrakorporalen Anwendung in der palliativen Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome im fortgeschrittenen Stadium bei Patient(innen) indiziert, die auf andere Behandlungsformen nicht angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

METHOXSALEN MACOPHARMA darf nicht direkt in den/die Patient(in) injiziert werden.

Dosierung

Erwachsene

Bei jeder Photopheresebehandlung mit Methoxsalen wird die Dosierung entsprechend dem Behandlungsvolumen gemäß folgender Formel berechnet:

Behandlungsvolumen x 0,017 ml Methoxsalen pro Behandlung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methoxsalen bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wurde für diese Indikation nicht nachgewiesen.

Leberfunktions- oder Nierenfunktionsstörungen

Methoxsalen wurde bei Patient(innen) mit Leberfunktions- oder Nierenfunktionsstörung nicht klinisch getestet.

Die Leberenzyme sollten vor und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Extrakorporale Anwendung.

Hinweis:

Die extrakorporale Photochemotherapie darf nur von Personen mit spezieller Ausbildung und in Einrichtungen, die über die entsprechenden Geräte für diese Behandlung verfügen, durchgeführt werden.

Die Psoralen- und UV-Strahlentherapie sollte unter ständiger Überwachung durch einen entsprechend ausgebildeten Arzt erfolgen.

Die Arbeitsanweisungen für das Verfahren (gemäß dem Hersteller des verwendeten Geräts und/oder gemäß den aktuellen Richtlinien) müssen strikt befolgt werden.

Bei der Photopherese werden die Bestandteile des Vollblutes getrennt. Die Erythrozyten und das überschüssige Plasma werden sofort in den/die Patient(in) zurückgeführt, während der Buffy-Coat (mit Leukozyten angereichertes Blut) und ein Teil des Plasmas gesammelt, mit Methoxsalen versetzt, mit UV-Licht bestrahlt und dann in den Patienten/die Patientin reinfundiert werden.

Die folgenden Grundregeln sollten beachtet werden:

- Der Hämatokritwert der separierten Blutfraktion sollte 5 % nicht überschreiten, um die Exposition gegenüber der UVA-Strahlung nicht zu blockieren, wodurch die Wirksamkeit der Behandlung verringert würde.
- Vor der Bestrahlung mit UVA-Licht (im Bestrahlungsbeutel) werden den Leukozyten Heparin, isotonische Natriumchloridlösung und die vorgeschriebene Menge Methoxsalen zugesetzt.
- Die für die Therapie entnommenen Mengen können je nach Körpergewicht, Blutvolumen und verwendeter Therapiemethode (Online- oder Offline-Methode) um 120 bis 540 ml variieren.
- Bei der Photoaktivierung wird das mit Leukozyten angereicherte Blut mit UVA-Licht (1 bis 2 J/cm²) bestrahlt.
- Am Ende des Photoaktivierungszyklus werden die photoaktivierten Zellen über eine intravenöse Tropfinfusion reinfundiert. Die empfohlene Reinfusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.
- Der Zyklus der Buffy-Coat-Entnahme wird bis zu sechsmal wiederholt, und das gesamte Photophereseverfahren dauert etwa 3 bis 4 Stunden.

- Während der Therapie sollten Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur überwacht werden.

Behandlungsdauer

Während der ersten drei Monate wird empfohlen, die Behandlung alle 2 bis 4 Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen. Danach werden zweitägige Behandlungszyklen alle 3 bis 4 Wochen empfohlen.

Es hat sich gezeigt, dass häufigere Behandlungen nicht zu besseren Behandlungsergebnissen führen.

Sobald das maximale Ansprechen auf die Behandlung erreicht ist, sollten die Intervalle schrittweise auf 4 bis 8 Wochen verlängert und dann als Erhaltungstherapie alle 8 Wochen fortgesetzt werden.

Die Dauer der Photophoresetherapie sollte mindestens 6 Monate betragen. Bei Patienten, die gut auf die Behandlung ansprechen oder deren Krankheit stabilisiert werden kann, so dass sie eine gute Lebensqualität haben, kann die Photophorese über 2 Jahre oder länger durchgeführt werden.

Die oben genannten Empfehlungen sind ein allgemeiner Leitfaden. Die Therapiezyklen können individuell an das jeweilige Krankheitsbild und das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Siehe auch Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Psoralenverbindungen oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten Hilfsstoffe.
- gleichzeitig bestehender bösartiger Hauttumor (z. B. Melanom, Basaliom)
- Krankheitsbedingte Lichtempfindlichkeit (z. B. Porphyrrie, systemischer Lupus erythematodes oder Albinismus)
- Anwendung durch sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es wird während der Behandlung eine adäquate Empfängnisverhütung angewendet (siehe Abschnitt 4.6)
- Aphakie
- Schwangerschaft und Stillzeit (Laktation)

Kontraindikationen für das Photophoreseverfahren:

- Unfähigkeit, den vorübergehenden Volumenverlust zu verkraften (z. B. wegen einer schweren Herzerkrankung, einer schweren Anämie usw.)
- Vorherige Splenektomie
- Gerinnungsstörung
- Leukozytenzahl über 25.000/mm³.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die extrakorporale Photochemotherapie darf nur von Personen mit spezieller Ausbildung und in Einrichtungen, die über die entsprechenden Geräte für diese Behandlung verfügen, durchgeführt werden.

Die Psoralen- und UV-Strahlentherapie sollte unter ständiger Überwachung durch einen entsprechend ausgebildeten Arzt erfolgen.

Da die Möglichkeit besteht, dass als Nebenwirkung irreversible Augenschäden auftreten können, sollte der Patient umfassend über die Risiken dieser Therapieform aufgeklärt werden.

Methoxsalen sollte nur ex vivo verwendet werden und es ist den separierten Leukozyten direkt hinzuzugeben. Wenn die Möglichkeit besteht, dass das Blut während des Eingriffs beschädigt wurde, sollte es dem Patienten nur dann reinfundiert werden, wenn keine Hämolyse aufgetreten ist.

Hypotonie

Bei einigen Patienten kann während der Therapie eine vorübergehende Hypotonie auftreten. Bei den meisten Patienten bleibt sie asymptomatisch und verschwindet nach der Reinfusion des Blutes. Gelegentlich muss während der Photopherese normale Natriumchloridlösung infundiert werden, um den Blutdruck zu stabilisieren. Patienten, die regelmäßig blutdrucksenkende Mittel einnehmen, sollten mit der Einnahme bis zum Ende der Photopherese warten (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertriglyceridämie

Bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten im Blut kann die Wirksamkeit des Verfahrens eingeschränkt sein, da die Photopherese-Instrumente weiße Blutkörperchen nicht von fettreichem Blut trennen können. Daher sollten Patienten, die sich einer Photopheresebehandlung unterziehen wollen, vor der Therapie nüchtern sein – ihr Triglyceridspiegel sollte zu Beginn der Behandlung unter 300 mg/dl liegen.

Bildung von grauem Star (Katarakten)

Die Exposition gegenüber hohen Dosen von UVA-Licht verursacht bei Tieren Katarakte, ein Effekt, der durch die Verabreichung von oralem Methoxsalen verstärkt wird. Da die Konzentration von Methoxsalen in der menschlichen Linse proportional zum Serumspiegel ist, wird die Konzentration nach einer Ex-vivo-Behandlung mit Methoxsalen (mit Methoxsalen) im Vergleich zur Konzentration nach einer oralen Verabreichung wesentlich niedriger sein. Wenn die Linse jedoch während der Zeit, in der Methoxsalen in der Linse vorhanden ist, UVA-Licht ausgesetzt wird, kann die photochemische Wirkung zu einer irreversiblen Bindung von Methoxsalen an Protein- und DNS-Komponenten der Linse führen. Aus diesem Grund sollten die Augen der Patienten während des Behandlungszyklus und in den folgenden 24 Stunden durch eine UVA-lichtundurchlässige Rundum-Sonnenbrille vor UVA-Licht geschützt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen der Haut

Nach einer oralen Verabreichung von Psoralen (wobei die Serumkonzentration 200 ng/ml überschreiten kann) kann die Exposition gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung (auch durch Fensterglas) zu schweren Verbrennungen und langfristig zu einem „vorzeitigen Altern“ der Haut führen.

Die extrakorporale Anwendung der METHOXSALEN MACOPHARMA Lösung ist mit einer wesentlich geringeren systemischen Exposition gegenüber Methoxsalen verbunden (mehr als 80 % der Blutproben, die 30 Minuten nach der Reinfusion des photoaktivierten Buffy-Coats entnommen wurden, wiesen Methoxsalen-Konzentrationen < 10 ng/ml auf und die durchschnittliche Methoxsalen-Konzentration im Plasma betrug etwa 25 ng/ml). Das Ausmaß der Phototoxizität bei diesen Mengen ist jedoch nicht systematisch untersucht worden. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten daher das Sonnenlicht in den 24 Stunden nach der Photopheresebehandlung meiden.

Leberfunktionsstörung

Da die hepatische Biotransformation für die Urinausscheidung notwendig ist, ist es möglich, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer verlängerten Halbwertszeit von Methoxsalen führen kann. Dies kann eine länger anhaltende Lichtempfindlichkeit bewirken. Bei Patienten mit Lebererkrankungen sollten daher gegebenenfalls die Vorsichtsmaßnahmen gegen eine Exposition gegenüber dem Sonnenlicht verlängert werden.

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Anwendung der Photopherese mit Methoxsalen bei Patient(innen) mit Leberfunktionsstörungen vor.

Nierenfunktionsstörung

Obwohl mehrere Nierentransplantat-Empfänger mit schlechter Nierenfunktion mit Photopherese behandelt wurden, liegen nur wenige zusätzliche Informationen über die Verwendung von Methoxsalen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Bei den wenigen Nierentransplantat-Empfängern, die sich einer Photopheresebehandlung unterzogen haben, wurden keine zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen wie eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Schutzes vor UV-Licht ergriffen, und die Verfahren wurden gut vertragen und waren wirksam.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen Ethanol 96 % (Alkohol): Bei einem angenommenen Behandlungsvolumen von 240 ml ist der/die Patient(in) 4,1 ml Methoxsalen und damit 8,528 mg Ethanol 96 % (2,08 mg Ethanol 96 %/ml) ausgesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält pro Ampulle 9,984 mg Alkohol (Ethanol 96 %). Die in einer Ampulle (5ml) enthaltende Menge Alkohol entspricht weniger als 0,25 ml Bier oder 0,1 ml Wein.

Bei einer extrakorporalen Verabreichung wird nur eine geringe systemische Exposition erwartet, bislang wurden noch keine klinischen Auswirkungen beobachtet. Der verschreibende Arzt sollte jedoch mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berücksichtigen. Besondere Vorsicht ist geboten bei Lebererkrankungen, Alkoholismus, Epilepsie, Hirnverletzungen oder Hirnerkrankungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 35,4 mg Natrium pro zwei Ampullen (10 ml), entsprechend 1,77 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin

Phenytoin kann den Psoralen-Metabolismus induzieren. Ein Fehlschlagen der Methoxsalentherapie kann bei einer gleichzeitigen Verabreichung auf diese Wechselwirkung zurückgeführt werden.

Tolbutamid

Methoxsalen ist stark an Serumalbumin gebunden, kann aber auch verdrängt werden, insbesondere durch Tolbutamid. Die gleichzeitige Anwendung von Methoxsalen und Tolbutamid kann zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit führen.

Cytochrom P450

Methoxsalen wird über Cytochrom P450 (CYP1A2) metabolisiert. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP1A2 metabolisiert werden (Melatonin, Xanthine wie Koffein, Theophyllin), Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Verabreichung kann sich die Halbwertszeit von Methoxsalen verlängern, was zu einer verlängerten Lichtempfindlichkeit führen kann.

Obwohl gezeigt wurde, dass Methoxsalen sowohl zur Induktion als auch zur Hemmung hepatischer Enzyme fähig ist, scheint es beim Menschen in erster Linie als potenter Inhibitor mikrosomaler oxidativer Stoffwechselprozesse zu wirken. Es ist daher zu erwarten, dass Wechselwirkungen zwischen Methoxsalen und anderen Arzneimitteln, an deren Metabolisierung das Cytochrom P450-System (insbesondere CYP1A2) beteiligt ist, auftreten. Die Clearance-Raten von Koffein waren nach der Behandlung mit Methoxsalen deutlich reduziert. Es wurden sowohl konjugierte als auch unkonjugierte Metaboliten identifiziert, aber keiner von ihnen zeigte eine pharmakologisch relevante Aktivität.

Photosensibilisierende Mittel

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten/Patientinnen, die gleichzeitig zytotoxische oder andere photosensibilisierende Mittel einnehmen:

Fluorchinolone, Furosemid, Retinoide, Sulfonylharnstoffe, Anthralin, Kohlentee, Griseofulvin, Nalidixinsäure, Sulfonamide, Tetracycline, halogenierte Salicyl-Anilin-Derivate, Thiazide, Phenothiazine, Methylenblau, Toloniumchlorid, Rose-Bengal, Methylorange, orale Cumarin-Antikoagulantien.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen:

Männer wie Frauen, die mit Methoxsalen behandelt werden, müssen während der Photophoresetherapie geeignete Verhütungsmethoden anwenden.

Bei Männern sollte die Verhütung bis 3 Monate und bei Frauen bis 6 Monate nach Beendigung des letzten Zyklus der Photophoresetherapie fortgesetzt werden.

Schwangerschaft

Bisher gibt es keine oder nur wenige Daten zur Anwendung von Methoxsalen bei Schwangeren. Daher ist Methoxsalen während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Methoxsalen bei trächtigen Tieren unter Umständen den Fötus schädigen kann.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Methoxsalen in die Muttermilch abgegeben wird, daher ist es während des Stillens kontraindiziert.

Fruchtbarkeit

Es sind keine klinischen Daten zur Fruchtbarkeit verfügbar.

Präklinische Daten weisen darauf hin, dass sich eine Langzeitexposition mit hochdosierten oralen Psoralenen negativ auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit auswirken kann.

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

Aufgrund der besonderen Art der Verabreichung (extrakorporale Anwendung) kann es zu einer vorübergehenden kardiovaskulären Instabilität kommen. Darüber hinaus sollten

Patienten/Patientinnen nach der Photophoresebehandlung eine Sonnenbrille tragen (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Patienten/Patientinnen unmittelbar nach der Photophoresebehandlung nicht Autofahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei extrakorporaler Anwendung von Methoxsalen waren phototoxische Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen, kongestive Herzinsuffizienz und Hypotonie.

Im Verlauf der Therapie können Schweregrad und Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen abnehmen und generell keine Einstellung der Therapie erfordern.

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Die Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Nicht bekannt (Die Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen	
Augenerkrankungen	
	Phototoxische Reaktionen, z. B. Kataraktbildung, Chorioretinitis (siehe Abschnitt 4.4)
Gefaesserkrankungen	
Hypotonie Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
	Phototoxische Reaktionen, z. B. Juckreiz oder Erytheme (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
	Fieber (2 bis 12 Stunden nach der Therapie kann ein leichtes Fieber auftreten)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Komplikation des venösen Zugangs nach wiederholter Venenpunktur	

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

Eine gefährliche Überdosierung von extrakorporalem Methoxsalen ist sehr unwahrscheinlich - es sind bisher keine Fälle bekannt.

Bei einer oralen Intoxikation treten am ehesten Symptome wie Übelkeit, starkes Erbrechen und Schwindel auf.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Methoxsalen ist ein photosensibilisierender Wirkstoff. Obwohl die Photochemotherapie seit vielen Jahren klinisch eingesetzt wird, ist der Mechanismus, durch den die Therapie wirksam ist, noch nicht vollständig geklärt. Die allgemeine Annahme ist, dass die molekularen Prozesse, die zum apoptotischen Zelltod führen, die Einlagerung von Methoxsalen in das doppelsträngige DNS-Molekül innerhalb des Zellkerns beinhalten. Die bei diesem Interkalationsprozess gebildeten Nukleinsäure-Furocumarin-Komplexe umfassen schwache Bindungskräfte wie van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophile Kräfte. Diese Bindungskräfte lassen sich leicht umkehren und sind bei fehlender Photoaktivierung ohne pharmakologische Konsequenz. Bei Aktivierung durch Absorption von UVA-Licht bindet sich Methoxsalen jedoch an die Pyrimidinbasen der Nukleinsäure (Thymin, Cytosin und Uracil) und bildet kovalente Querverbindungen zwischen den beiden DNS-Strängen.

Die Reaktion läuft innerhalb weniger Mikrosekunden ab und wenn die Strahlung deaktiviert wird, kehrt der Wirkstoff sofort in seine inerte Form zurück.

Der Wirkmechanismus des Photophereseverfahrens wurde durch Beobachtung bestimmter Proteine, die Apoptose induzieren (bcl-2 und fas), untersucht. Die im peripheren Blut vorhandenen Lymphozyten wurden unmittelbar vor sowie 24 Stunden nach der Behandlung isoliert und die Anzahl an bcl-2 und fas wurde im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe erfasst. Es zeigte sich, dass der Anteil der fas-Proteine nach der Behandlung signifikant höher war, während der von bcl-2 unverändert blieb. Es hat sich auch gezeigt, dass sich der Anteil an apoptotischen Zellen in kultivierten Lymphozyten durch das Photophereseverfahren erhöht. Diese apoptotischen

Zellen scheinen von dendritischen Zellen aufgenommen und als Antigene präsentiert zu werden, sodass sofort eine spezifische zellvermittelte Immunantwort ausgelöst und in Gang gesetzt wird. Der genaue Mechanismus ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Bildung von Photoaddukten führt zum Proliferationsstillstand der Lymphozyten sowie über einen Zeitraum von ca. 72 Stunden zum Absterben der Zellen. Dieser akute Effekt auf die T-Zelle ist im Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit wahrscheinlich ein geringer Effekt. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass die Photopherese als Immunmodulator wirken kann, was zu einer Verstärkung von systemischen Anti-Tumor-Reaktionen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

41 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (CTCL, GVHD, systemische Sklerose) unterzogen sich insgesamt 1210 Photopheresebehandlungen. Am günstigsten sprachen die CTCL-Patienten mit Erythrodermie und intakter Immunkompetenz an, aber auch CTCL im fortgeschrittenen Tumorstadium wurde erfolgreich behandelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verabreichung

Bei der Photopherese werden die Vollblutkomponenten getrennt. Erythrozyten und überschüssiges Plasma werden sofort in den Patienten/die Patientin reinfundiert, während der Buffy-Coat (leukozytenangereichertes Blut) und ein Teil des Plasmas gesammelt, mit Methoxsalen behandelt, mit UVA-Licht (320 bis 400 nm) bestrahlt und dann dem Patienten/der Patientin reinjiziert oder reinfundiert werden.

In einer Untersuchung an 16 Patienten wurde die Menge an Methoxsalen, die bei extrakorporaler Anwendung benötigt wird, mit der Menge an oralem Methoxsalen verglichen, die erforderlich ist, um ähnliche Wirkstoffkonzentrationen in der Leukozytenfraktion zu erreichen. Es zeigte sich, dass bei der extrakorporalen Methode das 1/250- bis 1/500-Fache der oralen Menge verwendet wurde.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Methoxsalen wird in der Leber durch Hydroxylierung und Glucuronidierung fast vollständig metabolisiert.

Eliminierung

Die Metaboliten werden überwiegend über die Nieren ausgeschieden. 90 % der verabreichten Dosis werden nach 6 bis 8 Stunden im Urin festgestellt.

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, älteren Patienten oder der pädiatrischen Population durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

Bei einer chronischen Verabreichung von 12 mg/kg täglich über den Zeitraum von 1 Jahr bei Mäusen ergaben sich keine toxischen Effekte. Die chronische intraperitoneale Verabreichung von 4

mg Methoxsalen in Kombination mit UV-Licht (320 bis 400 nm) hat zu toxischen Reaktionen der Haut und der Leber geführt. Bei Methoxsalen wurden in Kombination mit UVA-Licht okulotoxische Wirkungen beobachtet.

Das Phototoxizitätspotenzial wurde in Tiermodellen ausgiebig untersucht. Manifestationen von phototoxischen Reaktionen wurden nach oraler Verabreichung an Haut und am Auge sowie nach intraperitonealer Verabreichung an der Leber festgestellt. Studien am Menschen haben gezeigt, dass phototoxische Reaktionen unwahrscheinlich sind, wenn die systemische Exposition nicht mindestens 30 ng/ml beträgt.

Tagesdosen zwischen 15 und 150 mg/kg führten bei Ratten zu einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit. Das Wachstum, die Lebensfähigkeit und die morphologische Entwicklung des Fötus wurden beeinträchtigt.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Methoxsalen die Anfälligkeit für die Entstehung von Hautkrebs infolge der Exposition gegenüber UV-Licht erhöhen kann. Methoxsalen soll nach einer oralen Verabreichung in Dosen von 37,5 und 75 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren bei männlichen Ratten eine Zunahme von Nieren-, subkutanen und Lungentumoren induziert haben.

Nicht-photoaktiviertes Methoxsalen induziert nachweislich Genmutationen in Bakterien sowie Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausche in Säugetierzellen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann für Methoxsalen die Möglichkeit einer teratogenen oder embryotoxischen Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Ethanol 96 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Methoxsalen kann an PVC und andere synthetische Materialien sorbieren. Sobald eine Kunststoffspritze mit der Methoxsalen-Lösung aufgezogen wurde, sollte die Lösung sofort in den Photoaktivierungsbeutel injiziert werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Dieses Arzneimittel muss direkt nach dem Öffnen verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Braunglasampullen, 5 ml
Packungsgröße: 50 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Methoxsalen darf nicht verdünnt werden.

Der Inhalt der Ampulle darf nicht direkt in den Patienten/die Patientin injiziert werden. Siehe auch Abschnitt 4.2

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Maco Pharma
Rue Lorthiois
59420 Mouvaux
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7000155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/04/2022

10. STAND DER INFORMATION

22/03/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig