

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Metoksalen Maco Pharma 20 mikrogramov/ml raztopina za modificiranje krvnih frakcij

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 20 mikrogramov metoksalena.  
Ena 5-mililitrska ampula vsebuje 100 mikrogramov metoksalena.

Pomožni snovi z znanim učinkom: 10,4 mg 96-odstotnega etanola in 17,7 mg natrija na ampulo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za modificiranje krvnih frakcij

Bistra, brezbarvna raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev.  
pH od 5,0 do 7,0

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metoksalen Maco Pharma, ki je v obliki raztopine, je indicirano za izventelesno uporabo pri paliativnem zdravljenju kožnega T-celičnega limfoma v napredovalem stadiju pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na druge oblike zdravljenja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Metoksalen Maco Pharma se ne sme injicirati neposredno v bolnikovo telo.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Med vsakim zdravljenjem s fotoferezo z metoksalenom se odmerek izračuna glede na volumen krvne plasti, ki jo zdravimo, z uporabo spodnje formule:

Volumen x 0,017 ml zdravila Metoksalen Maco Pharma za vsak cikel zdravljenja

Primer: volumen, ki ga zdravimo = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml zdravila Metoksalen Maco Pharma

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Metoksalen Maco Pharma pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) za to indikacijo nista bili dokazani.

##### *Okvara jeter ali ledvic*

Uporaba zdravila Metoksalen Maco Pharma ni bila klinično preskušena pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Pred zdravljenjem in med njim je treba redno spremljati vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).

## Način uporabe

Izventelesna uporaba.

### *Opomba:*

Zunajtelesno fotokemoterapijo smejo izvajati samo posebej usposobljeni zdravstveni delavci v ustanovah, ki imajo na voljo ustrezno opremo za tovrstno zdravljenje.

Zdravljenje s psoralenom in UV-obsevanjem mora potekati pod stalnim nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika.

Strogo je treba upoštevati delovna navodila za postopek (skladno s priporočili proizvajalca opreme, ki se uporablja, in/ali z najnovejšimi smernicami).

Med postopkom fotofereze (zunajtelesne fototerapije (ZTF; ECP – extracorporal photopheresis)) se komponente polne krvi ločijo. Eritrociti in presežna plazma se nemudoma vrnejo bolniku, medtem ko se plast bogata z levkociti (»buffy coat«; plast krvi, ki po ločevanju polne krvi vsebuje levkocite in trombocite) in nekaj plazme zbereta, čemur se doda zdravilo Metoksalen Maco Pharma, kar se obseva z UV-svetlobo in reinfundira v bolnikovo telo.

Upoštevati je treba naslednja osnovna pravila:

- Hematokrit ločene krvne frakcije ne sme presegati 5 %, da ne bi preprečil izpostavljenosti sevanju UVA (ultravijoličnim žarkom A) in s tem zmanjšal učinkovitosti zdravljenja.
- Pred obsevanjem s svetlobo UVA (v obsevalni vreči) se levkocitom dodajo heparin, izotonična fiziološka raztopina in predpisana količina zdravila Metoksalen Maco Pharma.
- Za zdravljenje se lahko zberejo različne količine (od 120 ml do 540 ml), odvisno od telesne mase, volumna krvi in uporabljene metode zdravljenja (metoda »in-line« (z enim aparatom) ali »off-line« (z dvema aparatom)).
- Med fotoaktivacijo se plast krvi, bogata z levkociti, obseva s svetlobo UVA (1–2 J/cm<sup>2</sup>).
- Na koncu cikla fotoaktivacije se fotoaktivirane celice z infundiranjem vrnejo v bolnikovo telo po intravenski poti. Priporočeno trajanje ponovnega infundiranja je 15–20 minut.
- Cikel zbiranja krvne plasti bogate z levkociti se ponovi do šestkrat, celoten postopek fotofereze pa traja približno 3–4 ure.
- Med zdravljenjem je treba spremljati krvni tlak, hitrost srčnega utripa in telesno temperaturo.

### Trajanje zdravljenja

V prvih treh mesecih je priporočljivo izvajati zdravljenje dva zaporedna dneva na vsaka 2 do 4 tedne. Po tem se priporočajo dvodnevni cikli zdravljenja na vsake 3 do 4 tedne.

Dokazano je, da pogostejše zdravljenje ne vodi do boljših rezultatov.

Takoj ko je dosežen največji odziv na zdravljenje, je treba intervale med zdravljenji postopoma podaljševati na 4 do 8 tednov in nato nadaljevati z vzdrževalnim zdravljenjem na vsakih 8 tednov.

Zdravljenje s fotoferezo mora trajati najmanj 6 mesecev. Pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na zdravljenje ali pa je njihovo bolezen mogoče stabilizirati in jim tako zagotoviti kakovostno življenje, se fotofereza lahko izvaja 2 leti ali dlje.

Zgornja priporočila so splošne smernice. Cikli zdravljenja se lahko prilagodijo posamezniku glede na specifično klinično sliko in bolnikov odziv. Glejte tudi poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, druge spojine psoralena ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- sočasno prisoten maligni kožni tumor (npr. melanom, bazaliom);
- fotosenzitivna bolezen (npr. porfirija, sistemski eritematozni lupus ali albinizem);
- uporaba pri spolno aktivnih moških in ženskah v rodni dobi, razen če se med zdravljenjem uporablja zadostna kontracepcija (glejte poglavje 4.6);

- afakija;
- nosečnost in dojenje.

Kontraindikacije za postopek fotofereze:

- nezmožnost prenašanja prehodne izgube volumna (npr. zaradi hude bolezni srca, hude anemije itd.);
- predhodna splenektomija;
- motnja koagulacije;
- število levkocitov nad 25.000/mm<sup>3</sup>.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zunajtelesno fotokemoterapijo smejo izvajati samo posebej usposobljeni zdravstveni delavci v ustanovah, ki imajo na voljo ustrezno opremo za tovrstno zdravljenje.

Zdravljenje s psoralenom in UV-obsevanjem mora potekati pod stalnim nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika.

Zaradi možnosti, da se kot neželeni učinek pojavijo nepopravljive poškodbe oči, mora biti bolnik popolnoma seznanjen s tveganji takšnega zdravljenja.

Zdravilo Metoksalen Maco Pharma se sme uporabljati samo *ex vivo* in se mora dodati neposredno ločenim levkocitom. Če obstaja možnost, da je bila kri med postopkom poškodovana, se sme reinfundirati bolniku samo, če ni prišlo do hemolize.

##### Hipotenzija

Pri nekaterih bolnikih se med zdravljenjem lahko pojavi prehodna hipotenzija. Pri večini bolnikov ostane asimptomatska in po ponovni infuziji krvi izgine. Včasih je treba med fotoferezo infundirati normalno fiziološko raztopino, da se stabilizira krvni tlak. Bolniki, ki redno jemljejo antihipertenzive, morajo z jemanjem le-teh počakati do konca postopka fotofereze (glejte poglavje 4.8).

##### Hipertrigliceridemija

Pri bolnikih s povečano koncentracijo trigliceridov v krvi je učinkovitost postopka lahko zmanjšana, ker instrumenti za fotoferezo ne morejo ločiti belih krvnih celic od krvi, bogate z maščobami. Zato se morajo bolniki, pri katerih bodo opravili fotoferezo, pred zdravljenjem postiti – raven trigliceridov mora biti na začetku cikla zdravljenja nižja od 300 mg/dl.

##### Nastanek katarakte

Izpostavljenost velikim odmerkom svetlobe UVA povzroča katarakto pri živalih; ta učinek se pri uporabi peroralno danega metoksalena okrepi. Ker je koncentracija metoksalena v človeški leči sorazmerna s koncentracijo v serumu, bo koncentracija po zdravljenju z metoksalenom *ex vivo* (z zdravilom Metoksalen Maco Pharma) bistveno manjša v primerjavi s koncentracijo po peroralni uporabi. Če pa je leča izpostavljena svetlobi UVA v času, ko je v leči prisoten metoksalen, lahko fotokemično delovanje povzroči nepovratno vezavo metoksalena na proteine in sestavine DNK leče. Zato je treba bolnikove oči med ciklom zdravljenja in v naslednjih 24 urah zaščititi pred svetlobo UVA z zaprtimi sončnimi očali, ki ne prepuščajo svetlobe UVA (glejte poglavje 4.8).

##### Škodljivi učinki na kožo

Po peroralnem dajanju psoralena (kjer lahko serumske koncentracije presegajo 200 ng/ml) lahko izpostavljenost sončni svetlobi ali UV-sevanju (tudi skozi okensko steklo) povzroči resne opekline in, dolgoročno, »prezgodnje staranje« kože.

Izventelesna uporaba raztopine zdravila Metoksalen Maco Pharma je povezana z bistveno manjšo sistemsko izpostavljenostjo metoksalenu (pri več kot 80 % vzorcev krvi, odvzetih 30 minut po reinfundiranju fotoaktivirane krvne plasti, bogate z levkociti, je bila ugotovljena koncentracija metoksalena < 10 ng/ml, povprečna koncentracija metoksalena v plazmi pa je bila približno 25 ng/ml). Vendar pa obsega fototoksičnosti pri teh ravneh niso sistematično raziskali. Zato se morajo bolniki iz previdnostnih razlogov izogibati izpostavljanju sončni svetlobi, tekom 24 ur po zdravljenju s fotoferezo.

### Okvara jeter

Ker je biotransformacija v jetrih potrebna za izločanje z urinom, bi okvara jeter lahko povzročila podaljšan razpolovni čas metoksalena. To lahko povzroči podaljšano preobčutljivost na svetlobo (fotosenzitivnost), zato bo pri bolnikih z boleznimi jeter morda treba podaljšati previdnostne ukrepe glede izpostavljanja sončni svetlobi.

O uporabi fotofereze z metoksalenom pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo specifičnih informacij.

### Okvara ledvic

Čeprav se je s fotoferezo zdravilo več bolnikov s presajeno ledvico in slabim delovanjem ledvic, je na voljo malo dodatnih informacij o uporabi metoksalena pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri teh maloštevilnih bolnikih s presajeno ledvico, ki so se zdravili s fotoferezo, se niso izvajali nobeni dodatni previdnostni ukrepi, kot sta zmanjšanje odmerka ali podaljšanje zaščite pred UV-svetlobo, postopki pa so bili učinkoviti in bolniki so jih dobro prenašali.

### Informacije o nekaterih pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje majhno količino 96-odstotnega etanola (alkohola): Če je volumen krvne plasti, ki jo zdravimo, 240 ml, je bolnik izpostavljen 4,1 ml zdravila Metoksalen Maco Pharma in s tem 8,528 mg 96-odstotnega etanola (2,08 mg 96-odstotnega etanola/ml).

To zdravilo vsebuje 9,984 mg alkohola (96-odstotnega etanola) v eni ampuli. Količina v eni ampuli (5 ml) tega zdravila ustreza manj kot 0,25 ml piva oziroma 0,1 ml vina.

Pri izventelesnem dajanju zdravila pričakujemo majhno sistemsko izpostavljenost in do zdaj niso bili opaženi nobeni klinični učinki. Vendar mora zdravnik, ki zdravilo predpiše, upoštevati možnost interakcij z drugimi zdravili. Posebna previdnost je priporočljiva pri boleznih jeter, alkoholizmu, epilepsiji, poškodbah možganov ali boleznih možganov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na mililiter, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

To zdravilo vsebuje 35,4 mg natrija na dve ampuli (10 ml), kar je enako 1,77 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Fenitoin*

Fenitoin lahko inducira presnovo psoralenov. Neuspeh zdravljenja z metoksalenom je lahko posledica te interakcije, če se učinkovini uporabljata sočasno.

### *Tolbutamid*

Metoksalen se močno veže na serumski albumin, vendar ga lahko izpodrinejo druge učinkovine, zlasti tolbutamid. Sočasna uporaba metoksalena in tolbutamida lahko povzroči povečano preobčutljivost na svetlobo.

### *Citokrom P450*

Metoksalen se presnavlja prek citokroma P450 (CYP1A2). Zato je potrebna previdnost, če se sočasno dajejo zdravila, ki se presnavljajo v glavnem prek CYP1A2 (melatonin, ksantini, npr. kofein, teofilin). Sočasna uporaba lahko podaljša razpolovni čas metoksalena in povzroči podaljšano preobčutljivost na svetlobo.

Čeprav se je izkazalo, da je metoksalen sposoben inducirati in zavirati jetrne encime, je videti, da pri ljudeh deluje predvsem kot močan zaviralec mikrosomskih oksidativnih presnovnih procesov. Zato je pričakovati, da bo prišlo do interakcij med metoksalenom in drugimi zdravili, katerih presnova vključuje sistem citokroma P450 (zlasti CYP1A2). Stopnje očistka kofeina so se po zdravljenju z metoksalenom izrazito znižale. Ugotovljeni so bili tako konjugirani kot nekonjugirani presnovki, vendar nobeden od njih ni izkazal farmakološko pomembnega delovanja.

### *Fotosenzibilizatorji*

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki sočasno jemljejo citotoksične ali druge učinkovine, ki povečajo občutljivost na svetlobo:

fluorokinolone, furosemid, retinoide, sulfonilsečnine, ditranol (derivat antracena), premogov katran, griseofulvin, nalidiksno kislino, sulfonamide, tetracikline, halogenirane derivate salicilanilidov, tiazide, fenotiazine, metiltioninijev klorid (metilensko modrilo), toluidinijev klorid (toluidinijevo modrilo), bengalsko roza, metil oranžno, peroralne kumarinske antikoagulate.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Kontracepcija pri moških in ženskah:

Moški in ženske, ki se zdravijo z metoksalenom, morajo med zdravljenjem s fotoferezo uporabljati ustrezne kontracepcijske metode.

Moški morajo z uporabo kontracepcije nadaljevati še 3 mesece, ženske pa še 6 mesecev po zaključku zadnjega cikla terapije s fotoferezo.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi metoksalena pri nosečnicah še ni ali pa so maloštevilni. Zato je uporaba metoksalena med nosečnostjo kontraindicirana.

Predklinični podatki kažejo, da lahko metoksalen poškoduje plod, kadar se uporablja pri brejih živalih.

### Dojenje

Ni znano, ali se metoksalen izloča v materino mleko, zato je njegova uporaba med dojenjem kontraindicirana.

### Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o plodnosti.

Predklinični podatki kažejo, da lahko dolgotrajna izpostavljenost velikim peroralnim odmerkom psoralenov negativno vpliva na plodnost samcev in samic.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zaradi posebnega načina dajanja (izventelesna uporaba) se lahko pojavi prehodna nestabilnost kardiovaskularnega sistema. Poleg tega morajo bolniki po zdravljenju s fotoferezo nositi sončna očala (glejte poglavje 4.4). Zato bolniki takoj po zdravljenju s fotoferezo ne smejo voziti ali upravljati strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri izventelesni uporabi metoksalena, so bili fototoksične reakcije, navzea, bruhanje, kongestivno srčno popuščanje in hipotenzija. Med zdravljenjem se lahko izraženost in pogostnost neželenih učinkov zmanjšata in po navadi ne zahtevata prekinitve zdravljenja.

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

Zelo redki:  $< 1/10.000$

Neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

<b>Pogosti</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Neznana pogostnost</b> (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
okužbe	

<b>Očesne bolezni</b>	
	fototoksične reakcije, npr. nastanek katarakte, horioretinitis (glejte poglavje 4.4)
<b>Žilne bolezni</b>	
hipotenzija omotica	
<b>Bolezni prebavil</b>	
navzea bruhanje	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
	fototoksične reakcije, npr. pruritus ali eritem (glejte poglavje 4.4)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
	povišana telesna temperatura (2–12 ur po zdravljenju se lahko pojavi nekoliko povišana telesna temperatura)
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
zapleti z venskim dostopom po večkratni venepunkciji	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Nevarno preveliko odmerjanje izventelesno uporabljenega metoksalena je zelo malo verjetno; do danes ni znanih primerov.

Simptomi, ki se bodo najverjetneje pojavili pri peroralni zastrupitvi, so navzea, močno bruhanje in omotica.

Ob prevelikem odmerjanju metoksalena mora bolnik najmanj 24 ur ostati v zatemnjenem prostoru.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L03AX

#### Mehanizem delovanja

Metoksalen je fotosenzibilizator (zdravilo za fotodinamično terapijo). Fotokemoterapija se klinično uporablja že vrsto let, vendar mehanizem, ki omogoča učinkovitost zdravljenja, še ni popolnoma razjasnjen. Splošna predpostavka je, da molekularni procesi, ki vodijo do apoptotične celične smrti, vključujejo interkalacijo metoksalena v dvoverižne molekule DNK v celičnem jedru. Kompleksi nukleinske kisline in furokumarina, ki nastanejo v tem procesu interkalacije, vključujejo šibke vezivne sile, kot so van der Waalove sile, vodikove vezi in hidrofilne sile. Te vezivne sile so zlahka reverzibilne

in v odsotnosti fotoaktivacije nimajo farmakoloških posledic. Vendar pa se po aktivaciji z absorpcijo svetlobe UVA metoksalen veže na pirimidinske baze nukleinske kisline (timin, citozin in uracil) in tvori kovalentne navzkrižne vezi med verigama DNK.

Reakcija nastopi v nekaj mikrosekundah, ob izklopu sevanja pa se učinkovina takoj povrne v svojo inertno obliko.

Mehanizem, po katerem deluje postopek fotofereze, so raziskali z opazovanjem nekaterih proteinov, ki inducirajo apoptozo (Bcl-2 in Fas). Neposredno pred zdravljenjem in 24 ur po njem so izolirali limfocite iz periferne krvi ter primerjali število proteinov Bcl-2 in Fas z nezdravljeno kontrolno skupino. Izkazalo se je, da je bil po zdravljenju delež proteinov Fas bistveno večji, medtem ko je delež proteinov Bcl-2 ostal nespremenjen. Ugotovili so tudi, da postopek fotofereze poveča delež apoptotičnih celic v gojenih limfocitih. Videti je, da so te apoptotične celice absorbirane s strani dendritičnih celic in se kažejo kot antigeni, zato se sproži in takoj začne delovati specifičen celično posredovan imunski odziv. Natančni mehanizem še ni popolnoma pojasnjen.

#### Farmakodinamični učinki

Nastanek fotoaduktov ustavi proliferacijo limfocitov, ki v približno v 72 urah odmrejo. Ta akutni učinek na T-celico je verjetno med manj pomembnimi učinki, kar zadeva terapevtsko učinkovitost. Obstaja vse več dokazov, da lahko fotofereza deluje kot imunski modulator, ki povečuje sistemske protitumorske odzive.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri 41 bolnikih z različnimi boleznimi (kožni T-celični limfom (CTCL - cutaneous T-cell lymphoma), reakcija presadka proti gostitelju (GVHD – graft versus host disease), sistemska skleroza) so skupaj opravili 1210 zdravljenj s fotoferezo. Najugodnejše so se odzvali bolniki s kožnim T-celičnim limfomom z eritrodermijo in normalno imunsko sposobnostjo, vendar je bilo zdravljenje uspešno celo pri kožnem T-celičnem limfomu v napredovalem stadiju.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Dajanje zdravila

Med fotoferezo se komponente polne krvi ločijo. Eritrociti in presežna plazma se nemudoma vrnejo v bolnikovo telo z infundiranjem, medtem ko se krvna plast, bogata z levkociti («buffy coat»; plast krvi, ki po ločevanju polne krvi vsebuje levkocite in trombocite), in nekaj plazme zbereta, čemur se doda metoksalen, kar se nato obseva s svetlobo UVA (320–400 nm) in nato reinjicira oz. reinfundira v bolnikovo telo.

V preiskavi, izvedeni pri 16 bolnikih, so količino metoksalena, ki je potrebna za izventelesno uporabo, primerjali s količino peroralno danega metoksalena, potrebno za doseg podoben ravni učinkovine v levkocitni frakciji. Izkazalo se je, da je bila za zunajtelesno tehniko uporabljena količina med 1/250 in 1/500 peroralne količine.

#### Porazdelitev in biotransformacija

Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 2 uri.

Metoksalen se skoraj popolnoma presnovi v jetrih s hidroksilacijo in glukuronidacijo.

#### Izločanje

Presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. 90 % uporabljenega odmerka se po 6–8 urah izloči z urinom.

Specifičnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z jetrno ali ledvično insuficienco, starejših bolnikih ali pediatrični populaciji niso izvedli.



### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Kronična uporaba odmerka 12 mg/kg na dan pri miših, ki je trajala več kot 1 leto, ni povzročila kakršnihkoli toksičnih učinkov. Kronična intraperitonealna uporaba 4 mg metoksalena v kombinaciji z UV-svetlobo (320–400 nm) je povzročila toksične reakcije na koži in v jetrih. Pri uporabi metoksalena v kombinaciji s svetlobo UVA so bili opaženi toksični učinki na oči.

Potencial za fototoksičnost so temeljito preučili na živalskih modelih. Po peroralnem odmerjanju so ugotovili znake fototoksičnih reakcij v koži in očesu, po intraperitonealnem odmerjanju pa v jetrih. Študije pri ljudeh so pokazale, da je verjetnost fototoksičnih odzivov majhna, če sistemska izpostavljenost ni vsaj 30 ng/ml.

Dnevni odmerki med 15 mg/kg in 150 mg/kg so pri podganah povzročili poslabšanje sposobnosti razmnoževanja, ki je bilo odvisno od odmerka. Pojavili so se škodljivi učinki na rast ploda, sposobnost preživetja in morfološki razvoj.

Eksperimentalne študije so pokazale, da lahko metoksalen poveča dovzetnost kože za kancerogenezo zaradi izpostavljenosti UV-svetlobi. Poročali so, da je metoksalen po peroralni uporabi v odmerkih 37,5 mg/kg/dan in 75 mg/kg/dan, ki je trajala do dve leti, povzročil povečanje pojavnosti ledvičnih, podkožnih in pljučnih tumorjev pri podganjih samcih.

Dokazano je, da nefotoaktivirani metoksalen povzroča genske mutacije v bakterijah ter kromosomske aberacije in izmenjavo sestrskih kromatid v celicah sesalcev.

Glede na mehanizem delovanja pri metoksalenu ni mogoče izključiti možnosti teratogenih ali embriotoksičnih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
etanol, 96-odstotni  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Metoksalen se lahko absorbira v PVC in druge sintetične materiale ali veže na njihovo površino. Potem ko se raztopina, ki vsebuje metoksalen, izvleče v plastično brizgo, se jo mora takoj injicirati v fotoaktivacijsko vrečo.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali raztopinami za infundiranje.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. To zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ampule iz rumeno rjavega stekla, 5 ml  
Velikost pakiranja: 50 ampul

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Raztopine, ki vsebuje metoksalen, se ne sme redčiti.  
Vsebina ampule se ne sme injicirati neposredno v bolnikovo telo. Glejte tudi poglavje 4.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MACO PHARMA  
rue Lorthiois  
59420 Mouvaux  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02876/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 12. 2021

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

8. 9. 2021