

 21. december 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methoxsalen "Macopharma", opløsning til modificering af blodfraktioner**

**0. D.SP.NR.**

32101

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methoxsalen "Macopharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder 20 mikrogram methoxsalen.

En 5 ml ampul indeholder 100 mikrogram methoxsalen.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

10,4 mg ethanol 96 %, 17,7 mg natrium pr. ampul

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Opløsning til modificering af blodfraktioner

Klar, farveløs opløsning fri for synlige partikler

pH 5,0 til 7,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Methoxsalen "Macopharma"-opløsningen er indiceret til voksne til ekstrakorporal anvendelse til palliativ behandling af kutant T-cellelymfom i fremskredent stadium hos patienter, der ikke har reageret på andre former for behandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Methoxsalen "Macopharma" må ikke injiceres direkte i patienten

Dosering

*Voksne*

Ved hver fotoferesebehandling med methoxsalen beregnes doseringen i henhold til behandlingsvolumenet ved brug af nedenstående formel:

Behandlingsvolumen × 0,017 ml Methoxsalen "Macopharma" ved hver behandling

For eksempel: Behandlingsvolumen = 240 ml × 0,017 = 4,1 ml Methoxsalen "Macopharma"

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af Methoxsalen "Macopharma" hos børn og unge (under 18 år) er ikke blevet evalueret for denne indikation.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Methoxsalen "Macopharma" er ikke blevet klinisk testet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Leverenzymer bør overvåges regelmæssigt før og under behandlingen (se pkt. 4.4).

Administration

Ekstrakorporal anvendelse.

*Bemærk:*

Ekstrakorporal fotokemoterapi må kun udføres af personer med passende uddannelse og på institutioner, der bortskaffer udstyret til denne behandling på en passende måde.

Psoralen og UV-bestrålingsterapi skal foregå under konstant opsyn af en læge med passende uddannelse.

Arbejdsgangen for proceduren (i henhold til det firma, der fremstiller det anvendte udstyr og/eller de seneste retningslinjer) skal nøje følges.

I fotofereseprocessen adskilles komponenterne i helblodet. Erytrocytterne og overskydende plasma sendes tilbage til patienten med det samme, mens buffy coat (leukocytberiget blod) og noget plasma opsamles. Methoxsalen "Macopharma" tilsættes, bestråles med UV-lys og geninfunderes derefter i patienten.

Følgende grundlæggende regler skal følges:

* Hæmatokrit af den adskilte blodfraktion bør ikke overstige 5 %, så eksponering for UVA-stråling ikke blokeres og virkningen af behandlingen derved nedsættes.
* Før bestråling med UVA-lys (i strålingsposen) tilsættes heparin, isotonisk saltopløsning og den foreskrevne mængde Methoxsalen "Macopharma" til leukocytterne.
* Mængden, der opsamles til behandlingen, kan variere (fra 120 ml til 540 ml), afhængigt af patientens kropsvægt, blodvolumen og anvendt behandlingsmetode (online- eller offline-metode).
* Under fotoaktivering bestråles det leukocytberigede blod med UVA-lys (1 til 2 J/cm2).
* Ved afslutningen af fotoaktiveringscyklussen geninfunderes de fotoaktiverede celler ved intravenøst drop. Den anbefalede varighed af reinfusionen er 15 til 20 minutter.
* Buffy coat-opsamlingscyklussen gentages op til seks gange, og den komplette fotofereseprocedure varer ca. 3 til 4 timer.
* Under behandlingen skal blodtryk, puls og kropstemperatur overvåges.

Behandlingens varighed

I løbet af de første tre måneder anbefales det at udføre behandlingen to på hinanden følgende dage hver 2. til 4. uge. Derefter anbefales 2-dages behandlingscyklusser hver 3. til 4. uge.

Det er blevet vist, at højere behandlingsfrekvenser ikke fører til bedre behandlingsresultater.

Så snart maksimal behandlingsrespons er opnået, skal intervallerne gradvist forlænges til 4 til 8 uger. Derefter fortsættes hver 8. uge som vedligeholdelsesbehandling.

Varigheden af fotoferesebehandling skal være mindst 6 måneder. Hos patienter med god respons på behandlingen, eller hvis sygdom kan stabiliseres, så de derigennem opnår en god livskvalitet, kan fotoferese udføres i 2 år eller mere.

Ovenstående anbefalinger er generelle retningslinjer. Behandlingscyklusserne kan tilpasses til det specifikke kliniske billede hos hver enkelt patient og patientens respons. Se også pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre psoralenforbindelser eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig ondartet hudtumor (f.eks. melanom, basalcellecarcinom)
* Fotosensitiv sygdom (f.eks. porfyri, systemisk lupus erythematosus eller albinisme)
* Seksuelt aktive mænd og seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder, medmindre effektiv antikonception anvendes i behandlingsperioden (se pkt. 4.6).
* Afaki
* Graviditet og amning.

Kontraindikationer for fotoferese:

* Manglende tolerans over for det midlertidige tab af volumen (f.eks. på grund af alvorlig hjertesygdom, svær anæmi osv.)
* Tidligere splenektomi
* Koagulationsforstyrrelse
* Leucocytantal over 25.000/mm³.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ekstrakorporal fotokemoterapi må kun udføres af personer med passende uddannelse og på institutioner, der bortskaffer udstyret til denne behandling på en passende måde.

Psoralen og UV-bestrålingsterapi skal foregå under konstant opsyn af en læge med passende uddannelse.

På grund af muligheden for irreversible øjenskader som en bivirkning, bør patienten modtage fyldestgørende oplysninger om de risici, der er forbundet med denne type behandling.

Methoxsalen "Macopharma" bør kun anvendes ex vivo tilsat direkte til de adskilte leukocytter. Hvis der er en mulighed for, at blodet er blevet beskadiget under proceduren, bør det kun infunderes til patienten igen, hvis hæmolyse ikke har fundet sted.

Hypotension

Forbigående hypotension kan forekomme hos nogle patienter under behandlingen. De fleste patienter forbliver asymptomatiske og blodtrykket bliver igen normalt efter reinfusion af blodet. I sporadiske tilfælde kan det være nødvendigt at infundere en normalt saltopløsning under fotoferese for at stabilisere blodtrykket. Patienter, der regelmæssigt tager antihypertensiva, skal vente med indtagelsen indtil afslutningen af fotofereseproceduren (se pkt. 4.8).

Hypertriglyceridæmi

Hos patienter med forhøjede triglyceridniveauer i blodet kan virkningen af behandlingen være begrænset, fordi fotofereseinstrumenterne ikke kan adskille hvide blodlegemer fra fedtholdigt blod. Derfor bør patienter, der skal i fotoferesebehandling, faste før behandlingen. Deres triglyceridniveau skal være lavere end 300 mg/dl ved starten af behandlingen.

Kataraktdannelse

Eksponering for store doser af UVA-lys forårsager katarakt hos dyr. Denne virkning forstærkes ved oral administration af methoxsalen. Da koncentrationen af methoxsalen i linsen hos mennesker er proportional med serumniveauet, vil koncentrationen være væsentligt lavere efter ex vivo methoxsalen-behandling (med Methoxsalen "Macopharma") sammenlignet med koncentrationen efter oral administration. Dog kan fotokemisk virkning føre til irreversibel binding af methoxsalen til protein- og DNA-komponenter i linsen, hvis den udsættes for UVA-lys i den tid, methoxsalen er til stede i linsen. Patientens øjne skal derfor beskyttes mod UVA-lys ved hjælp af tætsiddende solbriller med UVA-beskyttelse. Solbrillerne skal bæres under behandlingscyklussen og i de efterfølgende 24 timer (se pkt. 4.8).

Bivirkninger på huden

Efter oral administration af psoralen (hvor serumkoncentrationerne kan overstige 200 ng/ml), kan eksponering for sollys eller ultraviolet bestråling (selv igennem vinduesruder) forårsage svære forbrændinger og på længere sigt fremskyndet ældning af huden.

Ekstrakorporal anvendelse af Methoxsalen "Macopharma"-opløsningen er forbundet med en betydeligt lavere systemisk eksponering for methoxsalen (mere end 80 % af blodprøver, der blev udtaget 30 minutter efter reinfusion af den fotoaktiverede buffy coat, havde methoxsalenniveauer på <10 ng/ml og gennemsnitskoncentrationen af methoxsalen i plasma var cirka 25 ng/ml). Graden af fototoksicitet ved disse niveauer er dog ikke blevet undersøgt systematisk. Som en sikkerhedsforanstaltning skal patienten derfor undgå sollys i 24 timer efter behandlingen med fotoferese.

Nedsat leverfunktion

Da biotransformation i leveren er nødvendig for udskillelsen af urin, er det muligt, at nedsat leverfunktion kan resultere i en forlænget halveringstid for methoxsalen. Dette kan resultere i forlænget fotosensibilitet. Hos patienter med leversygdomme bør beskyttelsen mod udsættelse for sollys derfor forlænges, hvis nødvendigt.

Der findes ingen specifik information om brugen af fotoferese med Methoxsalen "Macopharma" til patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Selvom adskillige nyretransplanterede patienter med forringet nyrefunktion er blevet behandlet med fotoferese, er der kun få oplysninger tilgængelige om brugen af methoxsalen hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ved de få nyretransplanterede patienter, som er blevet behandlet med fotoferese, blev der ikke truffet yderligere sikkerhedsforanstaltninger, såsom dosisreduktion eller længere tids beskyttelse mod UV-lys, og procedurerne blev godt tolereret og var effektive.

Oplysninger om visse hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder små mængder 96 % ethanol (alkohol): Ved et antaget behandlingsvolumen på 240 ml eksponeres patienten for 4,1 ml Methoxsalen "Macopharma" og som følge heraf 8,528 mg ethanol 96 % (2,08 mg ethanol 96%/ml).

Dette lægemiddel indeholder 9,984 mg alkohol (ethanol) pr. ampul. Mængden i én ampul (5 ml) af denne medicin svarer til mindre end 0,25 ml øl eller 0,1 ml vin.

Ved ekstrakorporal administration forventes den systemiske eksponering at være lav, og kliniske effekter heraf er endnu ikke blevet observeret. Dog bør den ordinerende læge være opmærksom på mulige interaktioner med andre lægemidler. Navnlig tilrådes forsigtighed ved leversygdom, alkoholisme, epilepsi, hjerneskade eller hjernesygdom.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. milliliter og er således i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 35,4 mg natrium i to ampuller (10 ml). Dette svarer til 1,77 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 mg af natrium hos en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Phenytoin*

Phenytoin kan påvirke metaboliseringen af psoralens. Mislykket behandling med methoxsalen kan eventuelt skyldes denne interaktion, hvis det administreres samtidig med phenytoin.

*Tolbutamid*

Methoxsalen er stærkt bundet til serumalbumin, men kan også fortrænges, navnlig af tolbutamid. Samtidig brug af methoxsalen og tolbutamid kan føre til øget fotosensitivitet.

*Cytokrom P450*

Methoxsalen metaboliseres via cytochrom P450 (CYP1A2). Forsigtighed er derfor påkrævet, hvis lægemidler, der overvejende metaboliseres af CYP1A2 (melatonin, xanthiner, som f.eks. koffein, theophyllin) administreres samtidigt. Samtidig administration kan forlænge halveringstiden for methoxsalen og resultere i langvarig fotosensitivitet.

Selvom methoxsalen har vist sig at være i stand til både induktion og inhibering af leverenzymer, synes det hos mennesker primært at fungere som en potent hæmmer af mikrosomale oxidative metaboliske processer. Det kan derfor forventes, at interaktioner vil forekomme mellem methoxsalen og andre lægemidler, hvis metabolisering involverer cytochrom P450-systemet (navnlig CYP1A2). Clearancehastighederne for koffein blev markant reduceret efter behandling med methoxsalen. Både konjugerede og ikke-konjugerede metabolitter er blevet identificeret, men ingen af disse udviste farmakologisk relevant aktivitet.

*Fotosensibiliserende midler*

Forsigtighed er endvidere påkrævet hos patienter i samtidig behandling med cytotoksiske eller andre fotosensibiliserende stoffer:

Fluoroquinoloner, furosemid, retinoider, sulfonylurinstoffer, anthralin, kultjære, griseofulvin,

nalidixinsyre, sulfonamider, tetracycliner, halogenerede salicylanilinderivater, thiazider,

phenothiaziner, methylenblåt, toloniumchlorid, rose bengal, methylorange, orale

coumarin antikoagulantia.

**4.6 Graviditet og amning**

Antikonception hos mænd og kvinder:

Både mænd og kvinder, der behandles med Methoxsalen "Macopharma", skal anvende passende antikonceptionsmetoder under fosforeseterapi.

Både mænd og kvinder bør forsat benytte antikonception i henholdsvis 3 måneder og 6 måneder efter afslutning af den sidste cyklus af fotofereseterapi.

Graviditet

Til dato forligger der ingen eller kun en begrænset mængde data fra brugen af methoxsalen hos gravide kvinder. Derfor er methoxsalen kontraindiceret under graviditet.

Prækliniske data indikerer, at methoxsalen muligvis kan skade fosteret, når det anvendes ved drægtige dyr.

Amning

Det vides ikke, om methoxsalen udskilles i menneskets modermælk. Derfor er amning en kontraindikation.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske fertilitetsdata.

Prækliniske data indikerer, at langvarig eksponering for oral psoralens i høj dosis kan have negative virkninger på fertiliteten hos mænd og kvinder.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Som et resultat af den specielle indgivelsesmåde (ekstrakorporal anvendelse) kan der forekomme forbigående kardiovaskulær ustabilitet. Endvidere skal patienten bære solbriller efter fotoferesebehandling (se pkt. 4.4). Derfor bør patienter ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner umiddelbart efter behandling med fotoferese.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved ekstrakorporal brug af methoxsalen var fototoksiske reaktioner, kvalme, opkastning, kongestiv hjerteinsufficiens og hypotension. I løbet af behandlingen kan sværhedsgraden og hyppigheden af uønskede virkninger falde og kræver generelt ikke seponering af behandlingen.

Meget almindelig: ≥1/10

Almindelig: ≥ 1/100 til <1/10

Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til <1/100

Sjælden: ≥1/10.000 til <1/1.000

Meget sjælden: <1/10.000

Ukendt: Frekvensen kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data

|  |  |
| --- | --- |
| **Almindelig**≥ 1/100 til <1/10 | **Ikke kendt**(Frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Infektioner |  |
| **Øjne** |
|  | Fototoksiske reaktioner, f.eks. dannelse af katarakt, chorioretinitis (se pkt.4.4) |
| **Vaskulære sygdomme** |
| HypotensionSvimmelhed |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| KvalmeOpkastning |  |
| **Hud og subkutane væv** |
|  | Fototoksiske reaktioner, f.eks. kløe eller erytem (se pkt. 4.4) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
|  | Feber (lav feber 2 til 12 timer efter behandling kan forekomme) |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Komplikationer ved venøs adgang efter gentagne venepunkturer |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Farlig overdosering af ekstrakorporal methoxsalen er meget usandsynlig. Der foreligger til dato ingen kendte tilfælde.

Ved oral forgiftning er de mest sandsynlige symptomer kvalme, intens opkastning og svimmelhed.

I tilfælde af overdosering med methoxsalen skal patienten opholde sig i et mørkt rum i mindst 24 timer.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 03 AX. Antineoplastiske og immunomodulerende midler, andre immunstimulanter.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Methoxsalen er et fotosensibiliserende middel. Selvom fotokemoterapi har været anvendt klinisk i mange år, er den mekanisme, som gør behandlingen effektiv, stadig under udforskning. Den generelle antagelse er, at de molekylære processer, der fører til apoptotisk celledød, involverer interkalering af methoxsalen i det dobbeltstrengede DNA-molekyle inde i kernen. Nukleinsyre-furocoumarin-komplekserne, der dannes i denne interkaleringsproces, involverer svage bindingskræfter såsom van der Waals kræfter, hydrogenbinding og hydrofile kræfter. Disse bindingskræfter kan nemt reverseres, og i fravær af fotoaktivering er de uden farmakologisk konsekvens. Efter aktivering ved absorption af UVA-lys binder methoxsalen imidlertid til pyrimidinbaserne i nukleinsyren (thymin, cytosin og uracil) og danner kovalente tværbindinger mellem de to DNA-tråde.

Reaktionen finder sted i nogle få mikrosekunder, og når strålingen afbrydes, vender det aktive stof straks tilbage til sin inerte form.

Mekanismen, hvormed fotofereseproceduren virker, er blevet undersøgt ved at observere visse proteiner, der inducerer apoptose (bcl-2 og fas). Lymfocytter til stede i perifert blod blev isoleret umiddelbart før og 24 timer efter behandling, og antallet af bcl-2 og fas blev registreret og sammenlignet med en ubehandlet kontrolgruppe. Det blev vist, at andelen af fas-proteiner var signifikant højere efter behandling, mens den forblev uændret for bcl-2. Fotofereseproceduren blev også vist at øge andelen af apoptotiske celler i dyrkede lymfocytter. Disse apoptotiske celler synes at blive absorberet af dendritiske celler og præsenteret som antigener, så et specifikt cellemedieret immunrespons udløses og aktiveres umiddelbart.

Den nøjagtige mekanisme er ikke belyst i detaljer.

Farmakodynamiske virkninger

Dannelsen af fotoaddukter resulterer i proliferativ standsning af lymfocytter, som dør i løbet af en periode på ca. 72 timer. Denne akutte virkning på T-cellen er sandsynligvis en mindre betydelig effekt for så vidt angår den behandlingsmæssige virkning. Der foreligger en stigende grad af evidens for, at fotoferesen kan fungere som immunmodulator og fremkalde stigningen i systemiske antitumorreaktioner.

Klinisk virkning og sikkerhed

41 patienter med en række sygdomme (CTCL, GVHD, systemisk sklerose) modtog i alt 1.210 fotoferesebehandlinger. CTCL-patienterne med erythroderma og intakt immunkompetence var dem, der reagerede mest gunstigt, men selv CTCL-tumor på avanceret stadium blev behandlet med succes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Indgivelsesmåde

Under fotoferese separeres helblodskomponenterne. Erytrocytter og overskydende plasma geninfunderes i patienten med det samme, mens buffy coat (leukocytberiget blod) og noget plasma opsamles, behandles med methoxsalen, bestråles med UVA-lys (320 til 400 nm) og geninjiceres eller geninfunderes derefter i patienten.

I en undersøgelse udført med 16 patienter blev den nødvendige mængde methoxsalen til ekstrakorporal anvendelse sammenlignet med den nødvendige mængde oral methoxsalen for at opnå samme niveau af aktivt stof i leukocytfraktionen. Det blev vist, at der til den ekstrakorporale metode blev anvendt mellem 1/250 og 1/500 af den orale mængde.

Distribution og biotransformation

Plasmahalveringstiden er ca. 2 timer.

Methoxsalen metaboliseres næsten fuldstændigt i leveren ved hydroxylering og glukuronidering.

Elimination

Metabolitterne elimineres overvejende gennem nyrerne. 90 % af den indgivne dosis findes i urinen efter 6 til 8 timer.

Specifikke farmakokinetiske undersøgelser med patienter med lever- eller nyreinsufficiens, ældre patienter eller den pædiatriske population er ikke udført.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev der kun iagttaget prækliniske virkninger ved eksponeringer, som væsentligt overstiger den maksimale eksponering hos mennesker, hvilket indikerer, at disse kun har ringe relevans for den kliniske anvendelse.

Kronisk administration af 12 mg/kg dagligt hos mus over 1 år har ikke ført til toksiske virkninger. Kronisk intraperitoneal administration af 4 mg methoxsalen i kombination med UV-lys (320 til 400 nm) har ført til toksiske reaktioner i hud og lever. Oculotoksiske effekter er observeret for methoxsalen i kombination med UVA-lys.

Potentialet for fototoksicitet er blevet grundigt undersøgt i dyremodeller. Manifestationer af fototoksiske reaktioner er blevet identificeret i huden og øjet efter oral dosering og i leveren efter intraperitoneal dosering. Undersøgelser på mennesker har vist, at fototoksiske reaktioner sandsynligvis ikke vil forekomme, medmindre systemisk eksponering udgør mindst 30 ng/ml.

Daglige doser på mellem 15 og 150 mg/kg resulterede i dosisafhængig nedsat reproduktivitet hos rotter. Fostervækst, levedygtighed og morfologisk udvikling blev negativt påvirket.

Undersøgelseseksperimenter har vist, at methoxsalen kan øge modtageligheden for hudkarcinogenese som følge af eksponering for UV-lys. Methoxsalen rapporteres at have induceret en stigning i nyre-, subkutane- og lungetumorer hos hanrotter efter oral administration i doser på 37,5 og 75 mg/kg/dag i op til to år.

Ikke-fotoaktiveret methoxsalen har vist sig at inducere genmutationer i bakterier såvel som kromosomale afvigelser og søsterkromatidudvekslinger i pattedyrceller.

Baseret på dets virkningsmekanisme kan muligheden for teratogene eller embryotoksiske virkninger ikke udelukkes for methoxsalen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Ethanol 96 %

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Methoxsalen kan absorbere på PVC og andre syntetiske materialer.

Når Methoxsalen "Macopharma"-opløsningen er suget op i en plastsprøjte, skal den straks injiceres i fotoaktiveringsposen.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller infusionsopløsninger.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys. Dette lægemiddel skal bruges umiddelbart efter åbning.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Brun glasampul, 5 ml

Pakningsstørrelser: 50 ampuller

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Methoxsalen "Macopharma" må ikke fortyndes.

Indholdet af ampullen må ikke injiceres direkte i patienten. Se også pkt. 4.2

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Maco Pharma

Rue Lorthiois

59420 Mouvaux

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64583

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. december 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-