

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **UVADEX**[®]

Méthoxsalène

Solution stérile, 20 mcg/mL, pour administration extracorporelle

Agent antinéoplasique, code ATC : D05BA02

À utiliser avec le système de photophérèse THERAKOS[®] CELLEX[®]

Therakos LLC
1170 US 22 E, Suite 102
Bridgewater, NJ 08807
USA

Date d'autorisation initiale :
9 MAI 2013

Date de révision :
24 JANV 2025

Importé et distribué par :
C.R.I.
5420 North Service Road, Suite 206
Burlington, Ontario
L7L 6W6

Numéro de contrôle de la présentation :

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Conduite automobile et utilisation de machines	08/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Carcinogénèse et mutagenèse	08/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	11

8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	12
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	12
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	14
9.8	Interactions médicament-style de vie	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution stérile UVADEX® (méthoxsalène) est indiquée pour l'administration extracorporelle avec le système de photophérèse THERAKOS® CELLEX® dans le traitement palliatif des manifestations cutanées du lymphome cutané à cellules T (LCCT) ne répondant pas à d'autres formes de traitement.

L'indication autorisée a été autorisée en fonction du taux de réponse (réduction de 25 % du score de la peau maintenue pendant quatre semaines consécutives) démontré dans une étude de phase II sur un seul groupe (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Seuls les patients ayant une plaque, une plaque étendue et une maladie érythrodermique ont été sélectionnés pour ces études.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'UVADEX chez les patients en phase tumorale.

Il n'y a aucune preuve clinique que le traitement à l'UVADEX au-delà de six mois offre un avantage supplémentaire si le patient n'a pas répondu dans ce délai (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

- Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- UVADEX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients ayant des antécédents particuliers de maladie provoquant une photosensibilité ne doivent pas entreprendre de traitement par le méthoxsalène. Les maladies associées à la photosensibilité comprennent le lupus érythémateux, la porphyrie cutanée tardive, la protoporphyririe érythropoïétique, la variegata porphyria, le xeroderma pigmentosum et l'albinisme.
- UVADEX est contre-indiqué chez les patients présentant une aphakie, en raison du risque accru de lésion de la rétine causée par l'absence de cristallin.

- UVADEX est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie cardiaque grave, une anémie sévère, une numération leucocytaire supérieure à 25 000/mm³, des antécédents de troubles de la coagulation ou ayant subi une splénectomie.
- UVADEX est contre-indiquée chez les patients présentant un mélanome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome basocellulaire cutané concomitant.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Carcinogénicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE)
- Mutagénicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE)
- Tératogénicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 7.1.1 Femmes enceintes)
- Cataractogénicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie)
- Brûlures cutanées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

UVADEX doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne le traitement du lymphome cutané à cellules T et l'utilisation du système de photophérèse THERAKOS CELLEX.

4.1 Considérations posologiques

Lors d'un traitement avec le système de photophérèse THERAKOS CELLEX, la posologie de l'UVADEX pour chaque traitement est calculée en fonction du volume de traitement.

La quantité prescrite d'UVADEX devrait être injectée à l'intérieur de la poche de recirculation avant la phase de photoactivation en utilisant la formule :

VOLUME DE TRAITEMENT X 0,017 = mL d'UVADEX pour chaque traitement

Exemple : Volume de traitement de 240 mL x 0,017 = 4,1 mL d'UVADEX

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Calendrier normal de traitement :

Le traitement est poursuivi sur une période minimale de sept cycles de traitement (six mois) : deux jours de traitement consécutifs toutes les quatre semaines.

Calendrier accéléré de traitement :

Si l'évaluation du patient lors du quatrième cycle de traitement (environ trois mois) indique une augmentation du score cutané par rapport au score initial de base, la fréquence du traitement peut être augmentée à deux jours de traitement consécutifs toutes les deux semaines. Si une amélioration de 25 % du score cutané est obtenue après quatre semaines consécutives, le

programme de traitement régulier peut reprendre. Les patients qui sont maintenus dans le programme de traitement accéléré peuvent recevoir un maximum de 20 cycles. Il n'existe pas de données cliniques qui montrent qu'un traitement avec UVADEX qui se prolonge sur plus de six mois assure des bienfaits supplémentaires si le patient n'a pas déjà répondu pendant ladite période ni que l'utilisation d'un schéma différent fournit des bienfaits supplémentaires. Au cours de l'étude CTCL 3, 15 réactions sur 17 ont été constatées dans les six premiers mois de traitement et seulement deux patients ont réagi après six mois de traitement.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

UVADEX est administré par voie extracorporelle via le système de photophérèse THERAKOS CELLEX.

Veuillez lire le manuel de l'opérateur de photophérèse THERAKOS CELLEX avant d'administrer le traitement.

N'injectez pas directement chez les patients.

Chaque traitement d'UVADEX comprend la collecte de leucocytes, la photoactivation et la reperfusion des cellules photoactivées. Dans le processus de photophérèse, le patient est connecté à l'appareil THERAKOS CELLEX à l'aide d'un cathéter. Les érythrocytes sont séparés des leucocytes et du plasma dans le bol de la centrifugeuse. Les érythrocytes ainsi que l'excédent de plasma sont retournés au patient tandis que la couche leucocytaire (sang enrichi en leucocytes) et une partie du plasma sont recueillies à l'intérieur de la chambre de photoactivation située à la droite de l'appareil.

La quantité prescrite d'UVADEX est injectée à l'intérieur de la poche de recirculation avant la phase de photoactivation (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)). Lors de la photoactivation, le sang enrichi de leucocytes circule de façon continue de part et d'autre de la chambre de photoactivation (photorécepteur) tout en étant exposé au rayonnement UVA (de 1,5 à 2 J/cm²). À la fin du cycle de photoactivation, les cellules photoactivées sont réinjectées à l'intérieur du patient.

UVADEX est fourni en flacons de 10 mL contenant chacun 200 mcg de méthoxsalène (concentration de 20 mcg/mL). Le flacon ne contient ni conservateurs, ni agents bactériostatiques : il est, par conséquent, destiné à UN USAGE UNIQUE.

Le manuel de l'opérateur du système de photophérèse THERAKOS CELLEX doit être consulté avant l'utilisation de ce produit.

5 SURDOSAGE

En cas de surdose, le patient devrait être gardé dans une chambre noire pour au moins 24 heures.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Extracorporelle	Solution, 20 mcg/mL	Alcool à 95 %, 0,0012 mL d'acide acétique glacial, 50 mg de propylène glycol, 1,75 mg d'acétate de sodium trihydraté, 8 mg de chlorure de sodium, une Q.S. d'eau pour injection à 1,0 mL. Une Q.S. d'acide acétique glaciale à un pH de $4,5 \pm 0,1$ et d'hydroxyde de sodium à un pH de $4,5 \pm 0,1$ est utilisée pour ajuster le pH.

UVADEX est utilisé en combinaison avec le système de photophérèse THERAKOS CELLEX afin de traiter de façon extracorporelle la couche leucocytaire enrichie de leucocytes.

UVADEX est un liquide limpide, incolore à jaune pâle.

UVADEX est fourni en flacons de 10 mL dans un carton de 12 flacons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3

Généralités

Carcinogénèse et mutagenèse

L'administration orale de méthoxsalène suivie d'une exposition cutanée aux UVA (thérapie PUVA) est cancérigène. Dans une étude prospective d'une thérapie PUVA menée chez 1380 personnes manifestant un psoriasis, 237 patients ont développé 1422 cancers basocellulaires cutanés. Cette incidence observée du carcinome cutané est 17,6 fois supérieure à celle attendue pour l'ensemble de la population. La précédente exposition cutanée à un traitement au goudron et UVB, au rayonnement ionisant ou à l'arsenic a augmenté le risque de développer des carcinomes de la peau après une thérapie PUVA. Comme la dose de méthoxsalène liquide avec un traitement à l'UVADEX est environ 200 fois moindre que dans celle du PUVA et comme la peau n'est pas exposée à des doses cumulées élevées de rayons UVA, le risque de développer un cancer de la peau à la suite d'un traitement à l'UVADEX peut s'en trouver réduit. Surveiller les patients qui ont des antécédents de tumeurs cutanées malignes ou semi-malignes.

Le méthoxsalène s'est révélé carcinogène chez les rats mâles qui ont reçu le médicament par gavage cinq jours par semaine pendant 103 semaines à raison de 37,5 et 75 mg/kg. La dose de 37,5 mg/kg est environ 1900 fois supérieure à une dose unique de méthoxsalène utilisée chez

l'humain pendant le traitement par photophérèse extracorporelle par rapport à la surface corporelle. Les lésions néoplasiques chez les rats incluaient des adénomes et des adénocarcinomes de l'épithélium tubulaire des reins, un carcinome ou un carcinome épidermoïde de la glande de Zymbal et des adénomes alvéolaires ou des bronchioles. Le méthoxsalène topique ou intrapéritonéal est un puissant photo-carcinogène chez les souris albinos et glabres (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Avec l'activation de S9, le méthoxsalène s'est révélé mutagène lors du test d'Ames. En l'absence d'activation de S9 et de lumière UV, le méthoxsalène est clastogène *in vitro* (échange de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois). Le méthoxsalène provoque également des lésions de l'ADN, des liaisons interchaînes croisées et des erreurs dans la réparation de l'ADN.

Utilisation concomitante avec d'autres agents photosensibilisants

Un soin particulier devrait être exercé pour traiter les patients qui reçoivent un traitement concomitant (par voie topique ou systémique) avec des agents photosensibilisants connus comme l'anthraline, le goudron de houille ou les dérivés du goudron de houille, la griséofulvine, les phénothiazines, l'acide nalidixique, les salicylanilides halogénés (savons bactériostatiques), les sulfamides, les tétracyclines, les thiazides et certains colorants organiques comme le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, le rose de Bengale et le méthylorange.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison du risque d'instabilité cardiovasculaire transitoire et parce qu'il est recommandé aux patients sous photophérèse de porter des lunettes de soleil, un traitement par photophérèse à l'UVADEX est susceptible d'induire des effets indésirables mineurs ou modérés et les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines immédiatement après la photophérèse.

Faire preuve de prudence en cas de conduite automobile ou d'utilisation d'un véhicule ou d'une machinerie potentiellement dangereuse.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun renseignement précis n'est disponible concernant l'utilisation des photophéreses utilisant l'UVADEX chez les patients avec des déficiences hépatiques. Étant donné que la biotransformation hépatique est nécessaire pour l'excrétion urinaire, il est possible qu'une insuffisance hépatique puisse entraîner une demi-vie prolongée de méthoxsalène. Cela peut entraîner une photosensibilité prolongée et nécessiter donc des précautions constantes contre l'exposition aux rayons du soleil au-delà de 24 heures après le traitement à la photophérèse.

Surveillance et tests de laboratoire

En consultation avec le médecin, évaluez l'état de santé général du patient immédiatement avant de commencer un traitement pour déterminer si le patient peut supporter les variations hydriques prévues lors du traitement avec le système de photophérèse THERAKOS. Ne poursuivez pas si le patient n'est pas dans un état stable.

Le médecin doit examiner l'état du patient, ses médicaments et son nombre de plaquettes au moment du traitement et utiliser son jugement clinique pour établir le dosage d'héparine approprié pour chaque patient.

Ophtalmologique

L'exposition à de fortes doses de lumière UVA provoque des cataractes chez les animaux. Le méthoxsalène oral exacerbe cette toxicité. La concentration de méthoxsalène dans le cristallin humain est proportionnelle à la concentration dans le sérum. Les concentrations de méthoxsalène sériques sont substantiellement plus faibles après un traitement extracorporel à l'UVADEX qu'après un traitement au méthoxsalène par voie orale. Néanmoins, si le cristallin est exposé à des rayons UVA alors que du méthoxsalène est présent, la photoactivation du médicament peut entraîner une liaison des adduits aux biomolécules dans le cristallin. Si le cristallin est protégé des rayons UVA, le méthoxsalène s'évapore du cristallin dans les 24 heures.

Les patients qui utilisent une protection oculaire appropriée après un traitement PUVA (méthoxsalène oral) semblent n'avoir aucun risque accru de développer des cataractes. L'incidence de cataractes chez ces patients cinq ans après leur premier traitement est la même que celle de la population générale. Il faut insister auprès des patients pour qu'ils portent des lunettes de soleil enveloppantes, anti-UVA, durant vingt-quatre (24) heures après le traitement à l'UVADEX. Ils doivent porter ce type de lunettes chaque fois qu'ils s'exposent directement ou indirectement à la lumière solaire, que ce soit en plein air ou à travers une fenêtre.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Aucune donnée n'est disponible sur les effets d'UVADEX sur la reproduction humaine.

Les hommes comme les femmes traités avec de l'UVADEX doivent prendre les dispositions contraceptives appropriées durant et après l'exécution du traitement par photophérèse (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur les effets d'UVADEX sur la fertilité animale ou humaine.

- **Risque tératogène**

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Peau

Après l'administration de méthoxsalène, une exposition au soleil et/ou à des rayons ultraviolets peut entraîner un « vieillissement prématuré » de la peau.

Des brûlures graves des UVA ou du rayonnement solaire (même à travers des vitres) peuvent survenir si la dose recommandée de méthoxsalène est dépassée ou si aucune précaution n'est prise. Les patients devraient couvrir la peau exposée ou utiliser un écran solaire (FPS 15 ou plus) pendant 24 heures après le traitement par méthoxsalène s'ils s'exposent aux rayons du soleil directs ou indirects à l'extérieur ou à travers une fenêtre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Carcinogénèse et mutagenèse).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune femme enceinte n'a été exposée à l'UVADEX au cours d'essais cliniques. L'administration de méthoxsalène chez une femme enceinte peut nuire au fœtus. Des doses de 80 à 160 mg/kg/jour administrées pendant l'organogénèse provoquent une toxicité fœtale importante chez le rat. La plus basse de ces doses, 80 mg/kg/jour, est plus de 4000 fois supérieure à une dose unique d'UVADEX exprimée en mg/m². La toxicité fœtale a été associée à une augmentation du poids du foie, à une anorexie et à une perte de poids significative maternelle. Les signes de toxicité fœtale incluaient une augmentation de la mortalité fœtale, des résorptions, une mort fœtale tardive, moins de fœtus par portée et une diminution du poids fœtal. Le méthoxsalène a entraîné une augmentation des malformations et des variations du squelette à des doses de 80 mg/kg/jour et plus.

Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le méthoxsalène chez la femme enceinte. Si de l'UVADEX est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte tout en recevant de l'UVADEX, la patiente devrait être informée du danger potentiel pour le fœtus. Il doit être conseillé aux femmes de ne pas tomber enceinte.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le méthoxsalène est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel, la prudence est de rigueur.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'innocuité chez les enfants n'a pas été établie. Les dangers potentiels du traitement à long terme comprennent les possibilités de cancérogénicité et de cataractogénicité, ainsi que la probabilité d'une dégénérescence actinique.

7.1.4 Personnes âgées

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'UVADEX n'a pas fait l'objet d'études.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement dans l'étude clinique ayant utilisé de l'UVADEX avec photophérèse chez les patients LCCT adultes étaient une perte d'accès veineux (9/51, 10 %) et des spasmes vaso-vagaux (3/51, 3 %). Nausées et vomissements ont été peu fréquents après un traitement à l'UVADEX/ECP par rapport à un traitement au méthoxsalène/ECP oral avec chaque événement signalé chez 1/51 patients (2 %).

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer le taux de survenue des réactions médicamenteuses indésirables dans le cadre de l'utilisation en situation réelle.

Les données concernant les effets indésirables reposent sur 3 études en ouvert, à groupe unique ayant inclus des patients atteints de LCCT. Les études CTCL 1 et CTCL 2 ont évalué l'utilisation de méthoxsalène par voie orale avec ECP chez 97 patients. Le méthoxsalène oral a été administré à la dose de 0,6 Mg/kg et la fréquence du traitement dépendait de la réponse clinique. L'étude CTCL 3 a évalué l'administration extracorporelle d'UVADEX chez 51 patients qui ont reçu une moyenne de 20,2 traitement; 24 patients ont terminé tous les traitements. UVADEX a été administré à la dose de 200 mcg, à une fréquence de 2 traitements pendant 2 jours consécutifs, toutes les 4 semaines, avec la possibilité d'augmenter la fréquence à 2 traitements toutes les 2 semaines chez les patients dont les scores cutanés s'aggravaient après 3 mois, et avec un suivi allant jusqu'à 12 mois.

Les effets secondaires de la photophérèse (de l'UVADEX utilisé en conjonction avec le système de photophérèse THERAKOS) sont principalement liés à l'hypotension secondaire due aux variations du volume extracorporel (>1 %). Dans l'étude LCT 3, six expériences indésirables cardiovasculaires graves ont été signalées chez cinq patients (5/51, 10 %). Cinq de ces six événements n'étaient pas liés à une photophérèse et n'interfèrent pas avec les traitements par photophérèse programmés. Un patient (1/51, 2 %) présentant une cardiopathie ischémique a eu une arythmie après le premier jour de photophérèse qui a été résolue le lendemain.

Six infections ont également été signalées chez cinq patients. Deux des six événements étaient des infections de cathéter de Hickman chez un patient, ce qui n'a pas interrompu la photophérèse programmée. Les quatre autres infections n'étaient pas liées à la photophérèse et n'interfèrent pas avec les traitements programmés.

Les événements indésirables associés à la procédure de photophérèse utilisée dans le traitement du LCCT dans les essais cliniques étaient les suivants.

Événement	LCCT 3 UVADEX		LCCT 1 et 2 Méthoxsalène oral	
	Nbre de patients (%) N = 51	Nbre total par traitements Nbre de traitements = 1032	Nbre de patients (%) N = 96	Nbre total par traitements Nbre de traitements = 4319
Hypotension	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Fièvre transitoire 6-8 heures après la reperfusion des cellules photoactivées	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Complication de l'accès vasculaire	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infection	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

En raison du faible volume de patients dans l'étude LCCT 3 (n = 51), aucun événement indésirable moins commun (<1 %) n'a été rapporté dans cette étude.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Il y a eu quelques diminutions statistiquement significatives dans les changements moyens de base pour certains paramètres laboratoires de routine y compris le calcium, l'hématocrite, l'hémoglobine, le potassium, les plaquettes et globules rouges; cependant, l'ampleur de ces changements n'était pas cliniquement significative.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions médicamenteuses indésirables les plus souvent signalées après la mise en vente du traitement à l'UVADEX/ECP indépendamment de l'évaluation de la causalité proviennent de signalements spontanés, d'études ou d'ouvrages cliniques et incluent des perversions de goût, une attaque vaso-vagale/évanouissement/vertiges, une septicémie/septicémie due au

cathéter, une anémie, une hypotension, des nausées, une réaction allergique et une réaction de photosensibilité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Bien qu'il ait été démontré que le méthoxsalène possède des propriétés inductrice et inhibitrice d'enzymes hépatiques, il demeure que, chez l'humain, il agit principalement comme un inhibiteur puissant de réactions métaboliques d'oxydation microsomale hépatique telles que, entre autres, le CYP1A2, le 2A6 et le 2B1. Ainsi, il est donc normal que des interactions se produisent entre le méthoxsalène et les autres médicaments pour lesquels les enzymes de la famille des cytochromes P450 du système hépatique sont impliquées. Il a été démontré que l'élimination de la caféine et de l'antipyrine se voit considérablement ralentie à la suite d'un traitement au méthoxsalène. Par conséquent, l'ingestion d'autres substrats du cytochrome P450 pourrait avoir comme effet de prolonger la demi-vie du méthoxsalène et donc mener à une photosensibilité prolongée. Des mesures de protection continues contre la lumière du soleil sont alors nécessaires au-delà des 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.

Des études ont démontré que le méthoxsalène fait ralentir l'activation métabolique du paracétamol chez l'animal et l'humain, probablement en raison de la transformation du paracétamol par oxydation des cytochromes P450 du système hépatique associée à l'inhibition du méthoxsalène. Un rapport mentionne un patient atteint de psoriasis et d'épilepsie chez lequel l'administration de phénytoïne a induit une accélération du métabolisme du méthoxsalène : cela a mené à de faibles niveaux de méthoxsalène puis à l'échec de la thérapie PUVA. Le remplacement de la phénytoïne par du valproate a mené à une multiplication des niveaux de méthoxsalène par trois ou quatre à l'intérieur de la marge thérapeutique généralement admise. Dans le sang, le méthoxsalène est normalement lié à l'albumine, mais peut se faire déplacer par un certain nombre de produits à usage médical tels que le dicoumarol, la prométhazine et le tolbutamide. Il est possible que le méthoxsalène, dérivé de la coumarine, se fixe au site de liaison warfarine de l'albumine : ce qui pourrait avoir une importance clinique lors de la prise concomitante des deux produits à usage médical. Toutefois, parmi les produits à usage médical étudiés, seule une dose thérapeutique de tolbutamide peut déplacer le méthoxsalène de son site de liaison d'une ampleur d'effet clinique pertinente. La prise concomitante de méthoxsalène et de tolbutamide peut alors aggraver la photosensibilité. Il faut prendre les précautions d'usage lors du traitement de patients recevant une thérapie concomitante (topique ou systémique) contenant des agents photosensibilisants connus. Ce type d'agents inclut les fluoroquinolones, le furosémide, l'acide nalidixique, les phénothiazines, les rétinoïdes, les sulfamides, les sulfonilurées, les tétracyclines et les thiazidiques.

9.4 Interactions médicament-médicament

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, utilisation concomitante avec d'autres agents photosensibilisants.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec la nourriture n'a été prouvée.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été prouvée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoires n'a été prouvée.

9.8 Interactions médicament-style de vie

Un traitement au méthoxsalène peut intensifier la sensibilité de la peau aux rayons ultraviolets A. Il doit être conseillé aux patients de porter des lunettes qui absorbent les rayons UVA et de couvrir toute partie découverte ou d'utiliser un écran solaire (FPS de 15 ou plus) pendant une période de 24 heures à la suite d'un traitement au méthoxsalène, qu'ils soient exposés à la lumière solaire directe ou indirecte ou à travers une fenêtre.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme d'action exact du méthoxsalène reste inconnu. La réaction biochimique du méthoxsalène la plus connue est celle qui se produit avec l'ADN. À la suite de la photoactivation, le méthoxsalène forme des liaisons covalentes et procède au couplage de ces dernières avec l'ADN, ce qui mène à la formation d'adduits monofonctionnels et bifonctionnels (établissement de liaisons croisées entre le psoralène et les deux brins d'ADN). Des réactions ont aussi été décrites avec les protéines.

En ce qui concerne le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T, la photophérèse consiste à retirer une portion du sang du patient puis à séparer les érythrocytes de la couche leucocytaire (buffy coat) par centrifugation. Les érythrocytes sont retournés au patient et l'UVADEX est ensuite injecté dans l'appareil et mélangés avec la couche leucocytaire. L'appareil irradie ensuite ce mélange médicament-cellule à un rayonnement ultraviolet (rayon ultraviolet A, de 320 à 400 nm). Des études chez l'animal avancent que la photophérèse pourrait activer une réaction à médiation immunologique contre les cellules T malignes.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune étude qui a évalué la pharmacodynamie de l'UVADEX.

10.3 Pharmacocinétique

Une étude a examiné la cinétique et la distribution du méthoxsalène après son administration par voie intraveineuse chez 18 sujets répartis en trois groupes de traitement devant recevoir 5, 10 et 15 mg de méthoxsalène par perfusion pendant 60 minutes. Les résultats sont résumés au tableau ci-dessous.

Tableau – Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour l'administration en intraveineuse de méthoxsalène

	C_{max} (ng/mL)	ASC (ng•min/mL)	Clairance (L/kg/min)	TSM (min)	V_{ss} (L/kg)
<i>Dose de 5 mg</i> <i>(n=6)</i>	60,2	4756	0,012	50,4	0,52
Moyenne	10,4	978	0,0035	35,1	0,022
ET					
<i>Dose de 10 mg</i> <i>(n=6)</i>	138,7	11626	0,11	56,8	0,61
Moyenne	33,3	3366	0,0018	16,5	0,09
ET					
<i>Dose de 15 mg</i> <i>(n=6)</i>	195,8	16340	0,14	58,5	0,81
Moyenne	89,2	8474	0,0034	23,9	0,34
ET					
C _{max} : concentration plasmatique maximale ASC : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps TSM : temps de séjour moyen V _{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre					

Dans l'étude clinique menée avec UVADEX, les concentrations de méthoxsalène dans le plasma 30 minutes après la reperfusion des cellules photoactivées étaient inférieures à 10 ng/mL dans 82 % des 754 échantillons mesurés. Le taux moyen de méthoxsalène dans le plasma était d'environ 25 ng/mL.

Chez l'humain, le méthoxsalène subit une biotransformation presque complète, avec peu ou pas de changement de la substance active détectée dans les urines ou les excréments. Des métabolites conjugués et non conjugués ont été identifiés. Les quelques données disponibles sur l'activité des métabolites suggèrent qu'ils ne possèdent pas l'activité pharmacologique du composé parent.

Chez l'humain, pratiquement aucune trace de méthoxsalène inchangé n'est récupérée dans les urines ou les excréments après l'administration orale. Dans les études à radiomarquage, 48 heures après l'administration de la dose, l'élimination urinaire de la radioactivité était en moyenne de 74 %. L'élimination biliaire du méthoxsalène et de ses métabolites, comme en témoigne la récupération des matières fécales, était relativement faible à 14 %.

La dose totale de méthoxsalène distribuée avec l'UVADEX est considérablement plus faible (environ 200 fois) que celle utilisée lors de l'administration orale.

Absorption :

La variabilité interpatient relativement à la concentration de plasma à son maximum après une dose orale de méthoxsalène est multipliée par 6 à 15 fois. L'UVADEX est injecté directement dans la couche leucocytaire séparée dans l'appareil dans le but de diminuer la variabilité interpatient et d'améliorer l'exposition des cellules aux médicaments. Les niveaux moyens du méthoxsalène ont été décrits comme étant <25 ng/mL chez le patient et de 203 ng/mL dans la chambre de photoactivation après l'exécution du traitement par photophérèse. La dose totale de méthoxsalène distribuée avec l'UVADEX est considérablement plus faible (environ 200 fois) que celle utilisée lors de l'administration orale.

Distribution

Le méthoxsalène est lié de façon réversible à la sérum-albumine et est utilisé de façon privilégiée par les cellules épidermiques. Chez l'humain, le méthoxsalène est rapidement métabolisé avec environ 95 % du médicament excrété en métabolites en moins de 24 heures.

Métabolisme

Le métabolisme du méthoxsalène a été l'objet d'étude chez l'humain et chez deux espèces animales, le rat et le chien. Chez l'humain, le méthoxsalène subit une biotransformation presque complète avec peu ou pas de changement au médicament retrouvé dans les urines ou dans les matières fécales. La dégradation métabolique principale fait intervenir une segmentation enzymatique de la liaison double C2-C3 du noyau furane, mais une déméthylation se produit également. Des métabolites conjugués et non conjugués ont été identifiés (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Élimination

Chez l'humain, pratiquement aucune trace de méthoxsalène inchangé n'est récupérée dans l'urine ou les matières fécales du sujet à la suite d'une administration orale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** La pharmacocinétique d'UVADEX chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été l'objet d'études.
- **Personnes âgées** L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'UVADEX n'a pas fait l'objet d'études.
- **Insuffisance hépatique** Aucun renseignement précis n'est disponible concernant l'utilisation des photophérèses utilisant l'UVADEX chez les patients avec des déficiences hépatiques. Étant donné que la biotransformation hépatique est nécessaire pour l'excrétion urinaire, il est possible qu'une demi-vie prolongée de méthoxsalène puisse entraîner une insuffisance hépatique. Cela peut entraîner une photosensibilité prolongée et nécessite donc des précautions constantes contre l'exposition aux rayons du soleil au-delà de 24 heures après le traitement à la photophérèse.
- **Insuffisance rénale** Aucune étude n'a été effectuée quant à l'utilisation d'UVADEX chez des patients atteints de déficience rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Stocker entre 15 °C et 30 °C.

Dans la mesure où UVADEX peut être adsorbé sur du PVC et autres matières plastiques, seuls les kits de procédure de photophorèse CELLEX de THERAKOS doivent être utilisés pour l'administration de ce produit médicamenteux. L'adsorption habituelle d'UVADEX par les plastiques présents dans le circuit de photoactivation de la photophérèse dans l'instrument au cours d'un traitement par photophérèse est d'environ 30 %. Après l'aspiration d'UVADEX dans une seringue en plastique, le produit doit être immédiatement injecté dans le sac de photoactivation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'UVADEX est destiné à un usage unique.

L'UVADEX ne doit pas être dilué. Les contenus des flacons doivent être injectés dans le système de photophérèse THERAKOS CELLEX immédiatement après avoir été retirés à l'intérieur d'une seringue. Ne pas injecter directement chez les patients. Le manuel de l'opérateur du système de photophérèse THERAKOS CELLEX devrait être consulté avant l'utilisation de ce produit.

L'UVADEX exposé à une seringue en plastique pour plus d'une heure doit être jeté.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

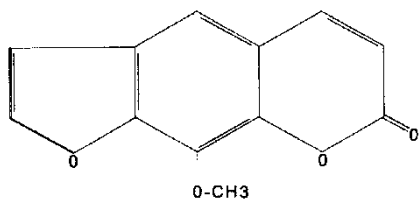
Substance pharmaceutique

Nom propre : Méthoxsalène

Nom chimique : 9-méthoxy-7H-furo{3,2-g}[1]-benzopyran-7-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_8O_4$ 216,18

Formule de structure :



Caractéristiques du produit

Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique du méthoxsalène se présente telle qu'une longue aiguille blanche ou blanc cassé. Les cristaux sont sans odeurs et ont un goût amer suivi d'une sensation de picotement. Le point de fusion des cristaux est de 148 °C. Des aiguilles soyeuses sont formées à partir d'eau chaude ou de benzène et d'éther de pétrole. De longs prismes rhombiques sont formés à partir de l'alcool et de l'éther.

Le méthoxsalène est presque insoluble en eau froide et modérément soluble dans de l'eau bouillante, la vaseline liquide et l'éther. Il est soluble dans de l'alcool bouillant, de l'acétone, de l'acide acétique, de l'huile fixe végétale, du propylèneglycol et du benzène, mais librement soluble dans du chloroforme. Il est soluble dans les alcalis aqueux avec segmentation du noyau, mais se reconstruit à la suite de la neutralisation.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 1 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour un traitement du LCCT

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
LCCT 1	Un seul groupe, en ouvert	Méthoxsalène oral, 0,6 mg/kg poids corporel pendant 20 semaines au maximum; traitement sur 2 jours consécutifs toutes les 5 semaines et accélération à un traitement sur 3 jours consécutifs toutes les semaines selon la réponse.	40	57 (24 à 80)	28 hommes 12 femmes
LCCT 2	Un seul groupe, en ouvert	Méthoxsalène oral, 0,6 mg/kg poids corporel pendant 5 ans au maximum	57	63,2 (13 à 85)	34 hommes 23 femmes
LCCT 3	Un seul groupe, en ouvert	200 mcg d'UVADEX (méthoxsalène) par voie extracorporelle pendant 6 mois avec une prolongation de 6 mois; traitement régulier : cycle 1 sur 2 jours consécutifs toutes les 4 semaines; traitement accéléré : un traitement sur 2 jours consécutifs toutes les 2 semaines.	51	63 (33 à 77)	34 hommes 17 femmes

Trois évaluations comparatives d'études indépendantes ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité de la photophérèse dans le traitement des manifestations cutanées du lymphome cutané à cellules T (LCCT). Au cours de la première évaluation (LCCT 1), 39 patients ont

été traités avec la formulation orale de méthoxsalène en concomitance avec le système de photophérèse UVAR. La deuxième évaluation (LCCT 2) était un suivi d'une durée de 5 ans à la suite d'une approbation : le suivi consistait à évaluer la sécurité à long terme de 57 patients atteints du lymphome cutané à cellules T. Cette évaluation a aussi utilisé la formulation orale de méthoxsalène. Au cours de la troisième évaluation (LCCT 3), 51 patients ont été traités avec la formulation orale de méthoxsalène en concomitance avec le système de photophérèse UVAR. La dose totale de méthoxsalène distribuée avec l'UVADEX est considérablement plus faible (environ 200 fois) que celle utilisée lors de l'administration orale.

Au cours de l'évaluation (LCCT 1), l'administration de prednisone jusqu'à 10 mg/jour était permise en plus de stéroïdes topiques. Au cours de la LCCT 2, il n'y avait pas de restriction en matière de concomitance de médicaments. Au cours de la LCCT 3, des stéroïdes topiques étaient autorisés seulement pour le traitement de fissures au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains. Tout autre stéroïde, topique ou systémique, était interdit.

Dans chacune des trois évaluations, les patients recevaient deux jours de traitement consécutifs toutes les quatre ou cinq semaines. Au cours de l'évaluation LCCT 3, 15 réactions sur 17 ont été constatées dans les six premiers mois de traitement. Seulement deux patients ont réagi après six mois de traitement.

Les scores cutanés globaux ont été utilisés dans des recherches cliniques sur la photophérèse extracorporelle (ECP) afin d'évaluer la réaction au traitement des patients. Une diminution de 25 % du score cutané maintenue pour quatre semaines consécutives était considérée comme une réaction au traitement par photophérèse réussie.

Le score cutané était déterminé comme suit :

La gravité des lésions cutanées était déterminée pour chacune des 29 sections corporelles (semblables à celles utilisées pour estimer les dommages liés à des brûlures) allant de 0 à 4 selon l'échelle suivante :

0 = peau normale

0,5 = fond normal, avec des papules érythémateuses dispersées

1 = érythème et œdème minimaux; ni desquamation ni fissure

2 = érythème et œdème substantiels; ni desquamation ni fissure

3 = érythème sous-maximal, desquamation et œdème; pas de fissure ou ectropion

4 = gravité extrême; implication universelle avec érythème maximal, œdème et desquamation; fissure ou ectropion

Chaque score de gravité a été multiplié par le pourcentage correspondant à la zone touchée en surface pour obtenir un score régional. Tous les scores régionaux ont été additionnés pour obtenir une évaluation globale de la lésion.

14.2 Résultats de l'étude

Le **tableau 2** indique le pourcentage de réponses fructueuses dans les six mois suivant le début du traitement pour tous les patients ayant suivi au moins un traitement par photophérèse. Seuls les patients ayant une plaque, une plaque étendue et une maladie érythrodermique ont

été sélectionnés pour ces études. Aucun patient en phase tumorale n'a été traité. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'UVADEX chez les patients en phase tumorale.

Tableau – Pourcentage de réponses fructueuses dans les six mois suivant le début du traitement

	Étude LCCT 3 UVADEX + photophérèse extracorporelle	Étude LCCT 2 méthoxsalène oral + photophérèse extracorporelle	Étude LCCT 1 méthoxsalène oral + photophérèse extracorporelle
Étude des réponses (%) dans les six mois	17/51 (33)	16/57 (28)	21/39 (54)
IC à 95 %	21 - 48	37,2 - 69,9	17 - 41,5

Bien que le taux de réponse à l'UVADEX dans le cadre de l'étude LCCT 3 soit semblable au taux de réponse au méthoxsalène oral dans l'étude LCCT 2, la possibilité que l'efficacité de l'UVADEX soit inférieure à celle du méthoxsalène oral ne peut pas être exclue en raison de la conception et de la taille des essais cliniques. Le taux de réponse plus élevé avec le méthoxsalène oral dans l'étude LCCT 1 peut résulter partiellement de patients recevant davantage de traitements (en moyenne 64 dans LCCT 1, 31 dans LCCT 2 et 20 dans LCCT 3) et à l'administration de stéroïdes systémiques dans l'étude LCCT 1.

Les analyses rétrospectives de trois avantages cliniques à partir des scores de gravité des zones corporelles de l'étude LCCT 3 suggèrent une corrélation entre la réponse du score cutané et l'amélioration de l'œdème, de la desquamation et de la résolution des fissures.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

La toxicité potentielle de la combinaison photophérèse et UVADEX a été étudiée dans deux études préliminaires et une étude définitive chez le beagle.

Dans la première étude préliminaire, deux beagles ont été traités deux jours consécutifs par semaine pendant deux semaines avec des combinaisons de rayons UVA (0, 2 ou 9 J/cm²) et d'UVADEX (couche leucocytaire de 0, 200, 1000 et 2000 ng/mL). La durée de photoactivation reposait sur des valeurs d'hématocrite individuelles comprises entre 1,2 à 2,4 heures à 2 J/cm² et 5 à 10 heures à 9 J/cm². Une certaine perte de poids corporel a été observée chez tous les chiens ainsi que des selles molles chez les chiens ayant reçu 2000 ng/mL d'UVADEX. Les effets imputables à la circulation extracorporelle du sang incluaient une diminution de la masse

érythrocytaire, une diminution modérée à sévère du nombre de plaquettes et une augmentation du nombre de leucocytes. L'analyse des leucocytes et de la chimie sérique par des procédés de cytométrie de flux n'a révélé aucune anomalie qui pourrait être liée au traitement. L'analyse de viabilité des lymphocytes a suggéré que le traitement avec 9 J/cm² (circulation de la couche leucocytaire par l'intermédiaire de la source lumineuse Photosette pendant au moins 5 heures) a entraîné une baisse plus rapide de la viabilité des cultures établies à partir de la couche leucocytaire prélevée juste avant la reperfusion. Aucune mortalité, aucune observation clinique inhabituelle et aucune conclusion macroscopique qui pourrait être directement liée au traitement n'ont été signalées.

Dans la seconde étude préliminaire, deux beagles ont été traités deux jours consécutifs pendant deux semaines avec des combinaisons de rayons UVA (1 à 2 J/cm²) et d'UVADEX (50 ng/mL de sang total). Le taux d'administration a été fixé pour fournir un taux sanguin >50 ng de méthoxsalène/mL et les volumes de prélèvement de l'appareil ont été ajustés afin de prélever 150 mL de sang, à raison de 25 mL/minute, dans chacun des deux cycles. L'appareil a fonctionné pendant environ 12 minutes après chaque cycle de prélèvement de volume de sang. Aucun changement n'a été constaté dans les valeurs d'hématologie, de coagulation ou de chimie sérique qui étaient attribuables à la reperfusion de leucocytes du plasma enrichi ou à la circulation extracorporelle du sang. L'analyse de viabilité des lymphocytes a indiqué que le traitement a entraîné une baisse de variabilité des cultures de lymphocytes après 7 jours de culture, ce qui n'a pas été observé dans les cultures de contrôle réalisées à partir de deux chiens non traités. La cytométrie de flux a indiqué une diminution des lymphocytes CD-8, mais la signification biologique de cette observation n'était pas claire en raison du faible nombre de chiens étudiés.

Dans l'étude définitive réalisée sur 4 semaines, 12 chiens et 12 chiennes ont été répartis en trois groupes comprenant trois éléments de chaque sexe afin de recevoir un placebo ou de l'UVADEX pendant deux jours consécutifs par semaine pendant quatre semaines (soit huit traitements au total). Cent cinquante (150) mL de sang ont été prélevés, à raison de 35 mL/min, par chien en deux cycles à chaque occasion de traitement. De l'UVADEX a été ajouté pour fournir des niveaux de sang de 100 ou 500 ng/mL au cours de l'irradiation UV. L'appareil de photophérèse a délivré 1 ou 2 J/cm² et fonctionné pendant environ 12 minutes après chaque cycle de prélèvement de volume de sang. Le volume total de sang traité chaque jour équivalait à environ 25 à 30 % du volume sanguin total de chaque chien et était semblable au pourcentage proposé à prélever et à traiter chez l'humain. Aucun signe de toxicité n'a été constaté chez les chiens lors du prélèvement d'environ 300 mL de sang total, du traitement par médicaments, de l'irradiation aux UVA dans l'appareil de photophérèse et la reperfusion à chaque donneur. Il n'a été observé aucun décès non programmé, aucune observation clinique inhabituelle ou aucun résultat d'autopsie qui pourrait être directement lié au traitement. L'analyse de viabilité des lymphocytes en culture a entraîné la baisse prévue de la viabilité après incubation de 7 jours confirmant ainsi l'activité pharmacologique prévue du traitement médicamenteux. Aucun changement dans les sous-populations lymphocytaires n'a été constaté. Dans les échantillons de sang prélevés avant chaque traitement hebdomadaire et dans les 10 minutes suivant la reperfusion du sang traité, les concentrations de méthoxsalène étaient inférieures à la concentration minimale quantifiable de 10 ng/mL.

Carcinogénicité :

Dunnick 1989 a révélé une étude de carcinogénicité chez le rat. Le potentiel cancérigène du méthoxsalène a été évalué chez des rats F344/N traités avec des doses orales de 0, 37,5 et 75 mg/kg, 5 fois par semaine pendant 103 semaines. La dose de 37,5 mg/kg est environ 1900 fois supérieure à une dose unique de méthoxsalène utilisée chez l'humain pendant le traitement par photophérèse extracorporelle par rapport à la surface corporelle. À partir de la semaine 5, le poids corporel moyen des rats traités par méthoxsalène a diminué par rapport à celui des rats témoins. La survie des rates traitées par méthoxsalène n'a pas été affectée, alors que la survie des groupes de mâles traités a été réduite par rapport à celle des mâles témoins. L'incidence et la sévérité de la néphropathie chez les mâles traités ont augmenté et des accumulations linéaires de corps étrangers ont été observées dans la lumière tubulaire rénale des mâles ayant reçu une dose élevée. L'incidence des adénomes tubulaires et des adénocarcinomes rénaux a également augmenté dans les groupes de mâles traités. Le traitement était sans effet sur l'incidence des lésions rénales néoplasiques ou non néoplasiques chez les rates traitées. Chez les mâles, une tendance positive significative à l'augmentation de l'incidence des fibromes sous-cutanés a été observée, tout comme une augmentation de l'incidence des adénomes bronchiolo-alvéolaires. Une augmentation non liée à la dose de l'incidence des tumeurs de la glande de Zymbal a été également observée chez les mâles traités. Des lésions parathyroïdiennes et osseuses types des changements secondaires de ces organes, associées à une maladie rénale avancée, ont aussi été observées dans les groupes de mâles traités.

Génotoxicité :

Dunnick en 1989 a rapporté une série d'études sur la génotoxicité publiées et réalisées avec du méthoxsalène en l'absence de photoactivation.

Le potentiel du méthoxsalène à induire des mutations inverses dans les souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535 a été testé à des concentrations atteignant 3333 mcg/plaque en présence et en absence de mélange S9. Une réponse mutagène a été signalée en présence de S9 chez toutes les souches testées hormis TA1535. Une « faible » réponse positive a été obtenue en l'absence de S9 avec la souche TA104, alors que des résultats négatifs ont été obtenus avec les quatre autres souches.

Un protocole d'incubation prolongée a été utilisé en présence de S9 pour compenser le retard de cycle cellulaire induit par le méthoxsalène dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) mises en culture. Les traitements en l'absence de S9 à des concentrations atteignant 250 mcg/mL ont provoqué une augmentation significative de la fréquence d'aberrations chromosomiques. La durée du cycle cellulaire n'a pas été retardée en présence de S9 et aucune augmentation de la fréquence d'aberrations n'a été observée à des concentrations atteignant 600 mcg/mL. Cette absence d'effet pourrait provenir de la durée d'exposition plus courte (2 heures avec S9 par rapport à 10 heures sans S9) des cellules au méthoxsalène.

Une augmentation significative liée à la dose des échanges de chromatides sœurs (ECS) a été observée dans la plage de concentration (3,3 à 100 mcg/mL) en l'absence de S9. En présence

de S9, la fréquence d'ECS a augmenté dans la plage de concentrations comprise entre 33 et 333 mcg/mL.

Chetelat *et coll.* (1993 a et 1993 b) ont utilisé du méthoxsalène comme étalon de référence pour l'élaboration de protocoles de détection des composés absorbant les UV potentiellement photomutagènes. L'activité photomutagène était détectable dans l'essai de réversion bactérienne d'Ames comme dans la procédure *Saccharomyces cerevisiae*. Cependant, l'extrême sensibilité UV des souches d'essai d'Ames standard présentant une anomalie de réparation par excision s'est avérée problématique. L'exposition des cellules CHO mises en culture en présence de méthoxsalène et d'UV a induit des effets cytotoxiques et génotoxiques. L'amplitude de la réponse photoclastogénique était cependant dépendante de la dose d'UVA, ainsi que de la concentration de méthoxsalène.

Papadopoulo *et coll.*, en 1983, ont étudié la survie des cellules, c'est-à-dire leur capacité à former des colonies, et l'induction de 6 mutants résistant à la thioguanine (6-TGr) dans des cellules V79 de hamster chinois. Les effets du méthoxsalène seul à des concentrations allant jusqu'à 50 µM en l'absence de lumière et les effets du rayonnement de 365 nm (UVA) à des doses allant jusqu'à 6 kJ/m² étaient négligeables. Les augmentations des colonies mutantes étaient démontrables lorsque les cellules étaient exposées à la fois au méthoxsalène et aux UVA.

Negishi *et coll.*, En 1992, ont signalé que l'exposition des larves de drosophile (*Drosophila melanogaster*) au méthoxsalène pendant l'irradiation aux UVA a accru le nombre de naissances de mouches porteuses de taches poilues sur les ailes et a également mis en évidence un effet nocif pour l'ADN lors de l'essai de réparation pratiqué sur des mâles présentant une anomalie de réparation aux loci *mei-9* et *mei-41* et sur les femelles présentant la même anomalie.

La capacité de la PUVA à induire la synthèse d'ADN non programmée dans l'épiderme de souris glabres a été étudiée par Mori *et coll.* 2001 lors d'un essai *in vivo-in vitro* réalisé dans des conditions minutieusement contrôlées. Du méthoxsalène a été appliqué sur l'épiderme nu de souris femelles glabres avant irradiation aux UVA. Des échantillons de peau ont ensuite été mis en culture avec de la [³H]-thymidine avec ou sans hydroxyurée (HU) pendant 2 heures. Dans une étude cinétique, l'indice UDS a été augmenté 1, 2 et 24 heures après l'application d'une irradiation aux UVA de 1 x 10⁻⁵ J/m² avec du méthoxsalène à 0,001 %. Dans une étude dose-réponse, l'indice UDS a significativement augmenté à la dose de 1 x 10⁻⁵ J/m² d'UVA avec du méthoxsalène à 0,001, mais n'a mis en évidence aucun changement significatif aux doses de 0,5 x 10⁻⁵, 2 x 10⁻⁵ et 4 x 10⁻⁵ J/m². Dans une autre étude sur l'effet de la variation de la dose de méthoxsalène, l'indice UDS a considérablement augmenté lors de l'exposition au méthoxsalène à 0,001 et 0,002 % à 24 heures après une irradiation aux UVA de 1 x 10⁻⁵ J/m², jusqu'à atteindre son niveau maximal lors de l'exposition au méthoxsalène à 0,002 %. L'indice UDS dans ces études a augmenté moins de 3 fois, ce qui indique que la PUVA ne provoque qu'une petite induction d'UDS, peut-être en raison de la lente réparation de l'ADN par excision sur une période prolongée.

Gunther *et coll.*, en 1995, ont étudié la mutagenèse induite par le psoralène dans une lignée cellulaire de fibroblaste de souris porteuses d'un phage lambda utilisé comme vecteur navette intégré dans l'ADN chromosomique et récupérable. Le spectre de mutations induites par

photoactivation du méthoxsalène (5 µM) a été déterminé en utilisant le gène *supF* comme gène rapporteur de mutation. Des transversions T:A à A:T, principalement, et quelques transversions T:A à G:C ont été générées. La plupart des mutations se sont produites sur deux sites 5' TpA ou 5' ApT, propices à la formation de réticulations. Le méthoxsalène a généré 20 % de réticulations et 80 % de monoadducteurs, d'après les mesures de l'analyse HPLC directe de l'ADN des cellules traitées. Bien que la plupart des mutations soient survenues sur des sites potentiellement réticulables, ces résultats impliquent des monoadducteurs, ainsi que des liaisons interbrins, telles que des lésions prémutagéniques critiques dans les cellules de mammifères traitées au psoralène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans une étude sur le développement embryofœtal, des doses de 0, 20, 80, 120 et 160 mg/kg/jour de méthoxsalène ont été administrées par voie orale à des rates de J6 à J15 de gestation. Ces rates ont été sacrifiées à J20 et les fœtus ont été extraits et examinés à la recherche de preuves de toxicité développementale. Aucun cas de mortalité maternelle n'a été déploré au cours de l'étude. La consommation alimentaire relative des mères a connu une réduction prononcée (44-64 %) pendant le traitement par méthoxsalène à des doses de 80 mg/kg/jour, mais a retrouvé des valeurs témoins, voire les a excédées, à J18 (55 %). La consommation d'eau relative des mères a été significativement réduite (23 %) à J6 à J9 dans les groupes recevant 120 et 160 mg/kg/jour, mais a retrouvé des valeurs témoins, voire les a excédées, à J12 et J15. Les apports en eau étaient élevés dans les trois groupes de doses les plus élevées de J18 à J20. Les doses de 80 mg/kg/jour de méthoxsalène ont produit une diminution importante et liée à la dose du poids corporel des mères de J9 jusqu'au sacrifice à J20. Le poids relatif du foie maternel a significativement augmenté à des doses minimales de 80 mg/kg/jour. Aucune mesure maternelle n'a été significativement modifiée par 20 mg/kg/jour de méthoxsalène.

Le méthoxsalène a causé une fœtotoxicité significative. À une dose de 160 mg/kg/jour, les résorptions par portée ont augmenté et la taille des portées ainsi que le poids fœtal moyen ont tous deux considérablement chuté. Une tendance significative à une augmentation de l'incidence des fœtus présentant des malformations par portées et des portées présentant des malformations a été notée. Une hypertrophie des ventricules latéraux du cerveau a été principalement responsable de cette augmentation. Toutefois, l'incidence globale des malformations n'a pas significativement augmenté par rapport aux contrôles simultanés et était comprise dans la fourchette du groupe témoin historique, sauf à la dose de 160 mg/kg/jour. Le pourcentage de fœtus avec des variations par portée a significativement augmenté dans les groupes recevant une dose de 120 mg/kg/jour (217 %) et de 160 mg/kg/jour (320 %). L'incidence d'une côte lombaire rudimentaire était la seule variation mettant en évidence une augmentation liée à la dose. Les doses de méthoxsalène de 20 et 80 mg/kg/jour n'ont pas nui au développement fœtal.

La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) pour la toxicité maternelle induite par le méthoxsalène était de 80 mg/kg/jour et la dose sans effet nocif observé (DSEO) était de 20 mg/kg/jour.

Une série d'études a examiné la toxicité reproductive des psoralènes chez des rats Wistar. Les premières expériences ont indiqué que le méthoxsalène à des concentrations alimentaires de 250 ppm réduisait significativement la croissance des mâles et des femelles et que des concentrations alimentaires de 1250 ppm réduisaient fortement le taux de natalité.

Afin de mieux étudier la cause de la chute du taux de natalité, du méthoxsalène à 1250 ou 2500 ppm a été introduit dans l'alimentation des rates (accouplées à des mâles non traités) de J21 à l'âge de la parturition. Le nombre de sites d'implantation et de petits, ainsi que le poids du corps jaune et de l'utérus, ont chuté chez les femelles traitées par rapport aux animaux témoins. Une réduction significative liée à la dose du taux d'œstrogènes circulants a également été observée. En outre, les ARNm des enzymes hépatiques ont été induits, ce qui suggère que l'augmentation du métabolisme oxydatif et la conjugaison des œstrogènes chez les animaux traités par psoralène pourraient expliquer partiellement la toxicité reproductive, ainsi que la réduction de la fonction folliculaire ovarienne et de l'ovulation. L'examen histologique des ovaires des femelles non gestantes ayant reçu une dose de 180 mg/kg/jour de méthoxsalène par voie orale pendant 30 jours a indiqué que le méthoxsalène cible le follicule et les cellules de la granulosa au stade antral, et réduit ainsi la production de 17-bêta œstradiol.

Le potentiel de l'apoptose en tant que mécanisme de toxicité ovarienne médiée par le méthoxsalène a été étudié chez les rates traitées par placebo ou recevant une dose de 180 mg/kg/jour par voie orale pendant douze semaines. Une diminution significative des taux protéiques de l'aromatase (marqueur de l'apoptose folliculaire) et de caspase-3 (activateur de l'atrophie folliculaire) a été observée chez les rats traités au méthoxsalène par rapport aux témoins. L'analyse histologique a également confirmé les conséquences folliculaires types des agents stimulant l'apoptose dans des follicules antraux. Ces constatations sont conformes à l'augmentation du taux de dommages oxydatifs de l'ADN et, par ailleurs, à la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Les effets du méthoxsalène sur la fonction reproductrice des mâles Wistar (10/groupe) ont été évalués après administration de méthoxsalène (dans l'alimentation) par voie orale à des doses de 0, 75 et 150 mg/kg/jour pendant huit semaines. Les mâles traités par méthoxsalène présentaient des hypophyses significativement plus petites ainsi qu'une proportion réduite de spermatozoïdes par éjaculat dans les canaux déférents et les épидидymes par rapport aux rats témoins. Leur taux de testostérone et le poids relatif de leurs testicules ont fortement augmenté. Les femelles croisées avec des mâles traités par méthoxsalène ont eu besoin de plus de temps pour devenir gestantes et les mâles ont dû s'adonner à plus de tentatives de reproduction.

Faisant suite à l'étude ci-dessus, un protocole d'analyse modifié a été utilisé pour tester l'ADN des spermatozoïdes de rat à la recherche des dommages causés par le méthoxsalène. Les échantillons de spermatozoïdes de rats Wistar matures ont réagi avec une solution d'acétone contenant 0, 2, 4, 6, 8 ou 10 mg/mL de méthoxsalène avec et sans exposition aux UVA à longue distance. Des échantillons de sperme traités par méthoxsalène irradiés et non irradiés ont subi des dommages nettement supérieurs à ceux subis par les échantillons non traités et irradiés. Les dommages étaient liés à la dose.

Toxicologie particulière :

L'inhibition de la synthèse programmée de l'ADN semble être essentielle pour les effets pharmacologiques prévus du méthoxsalène lors de son utilisation en combinaison avec des UVA pour le traitement du LCCT.

Les résultats des études de liaison de l'ADN ont démontré qu'environ 68 % du méthoxsalène ajouté se lie par covalence à l'ADN. Cela représente une hausse multipliée par plus de 25 de la liaison du méthoxsalène photoactivé par rapport à la liaison de l'ADN détectée en l'absence de photoactivation.

L'étude de Maeda et coll. en 2005 a recherché si la photophérèse extracorporelle montre la capacité d'induire des cellules T régulateurs (Treg) spécifiques de l'antigène. À cet effet, un modèle *in vivo* de photophérèse utilisant un modèle murin d'hypersensibilité de contact a été défini, moyennant quoi les splénocytes et cellules des ganglions lymphatiques de souris C3H/HeN et de souris femelles BALB/c ont été sensibilisés avec du dinitrofluorobenzène (DNFB), exposés au méthoxsalène/UVA, injectés chez des receveurs et la réponse inflammatoire des oreilles a été mesurée.

Le transfert de cellules des receveurs primaires qui avaient reçu des cellules exposées au méthoxsalène/UVA a supprimé de façon significative la réponse au dinitrofluorobenzène chez les receveurs secondaires. En revanche, le transfert de cellules de receveurs primaires qui avaient reçu des cellules n'ayant pas été exposées, ayant été exposées aux UVA uniquement ou ayant été exposées au méthoxsalène uniquement n'a pas supprimé la réponse au dinitrofluorobenzène chez les receveurs secondaires. Le fait que la suppression puisse être transférée de façon adoptive des receveurs primaires aux receveurs secondaires suggère que l'injection de cellules traitées au méthoxsalène/UVA induit des cellules dotées d'activité régulatrice chez les receveurs primaires.

L'expérience décrite ci-dessus a été répétée pour déterminer si ces cellules transférées pouvaient entraîner une suppression selon mode spécifique des haptènes; cependant, les souris ont été sensibilisées à l'OXA (oxazolone) plutôt qu'au DNFB. Bien que ces animaux aient conservé la possibilité de supprimer l'inflammation de l'oreille médiée par le DNFB, ils étaient incapables de réduire l'inflammation de l'oreille médiée par l'OXA. Cela indique que la perfusion de splénocytes traités au méthoxsalène/UVA provenant de donneurs sensibilisés au DNFB induit des cellules régulatrices spécifiques de l'Ag chez les receveurs primaires.

L'étude de Mays et coll. en 1987 a comparé la pharmacocinétique i.v. du [¹⁴C]-méthoxsalène 10 mg/kg chez des rats Sprague Dawley mâles (n = 3/groupe) qui n'avaient jamais été traités (groupe contrôle) ou qui avaient été prétraités pendant trois jours avec du méthoxsalène (70 mg/kg). Les rats du groupe contrôle ont montré un déclin curviligne type de la radioactivité plasmatique alors que le groupe prétraité avec le méthoxsalène a éliminé une dose i.v. plus rapidement, ce qui laisse supposer que le méthoxsalène avait la capacité d'induire son propre métabolisme *in vivo*.

Dans une étude antérieure de Kolis et coll. en 1979, trois chiens beagles mâles ont reçu une dose i.v. unique de 5 mg/kg de [¹⁴C]-méthoxsalène; le composé a été éliminé du plasma avec

une demi-vie de 3,4 heures. La radioactivité a été mesurable dans le plasma jusqu'à 35 jours et la demi-vie plasmatique pour la radioactivité totale a été estimée à 6,8 jours.

Dans les études ultérieures réalisées par Monbaliu et coll. en 1988, 6 chiens bâtards ont reçu un composé non étiqueté; une méthode de HPLC-UV sensible (limite de détection d'environ 10 ng/mL) a ensuite été utilisée. Les paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus après administration i.v. de 2 mg/kg de méthoxsalène. Chez la plupart des chiens, la courbe de concentration de plasma/durée a diminué de manière bi-exponentielle, mais les paramètres pharmacocinétiques obtenus variaient considérablement d'un chien à l'autre. Les demi-vies moyennes d'administration et d'élimination étaient, respectivement, de 0,20 heure et 2,17 heures. La clairance moyenne totale du plasma était de 0,51 L/kg/heure. Les estimations des valeurs d'ASC de dose normalisée obtenues après des injections de bolus i.v. de 1, 3 et 10 mg/kg ont montré que la cinétique du plasma du méthoxsalène administré par intraveineuse a été non linéaire chez le chien.

Les résultats des études autoradiographiques montrent que, chez les rats, les psoralènes sont distribués dans la plupart des organes, mais la liaison semble être de courte durée et réversible. D'autres études chez le rat ont montré les plus fortes concentrations de la substance active dans le foie et les reins et un rapport de 3,1 dans le tissu adipeux par rapport aux tissu musculaire. La liaison à l'albumine humaine est élevée (80 à 90 %).

L'évolution temporelle de l'absorption et de l'élimination du méthoxsalène au niveau de l'épiderme et du cristallin chez les cochons d'Inde après l'administration orale d'une dose de 15 mg/kg a été étudiée par Wamer et coll. en 1987. Le méthoxsalène administré par voie orale diffuse rapidement dans et hors de l'épiderme et il y a une bonne corrélation entre la concentration dans le sérum et la concentration épidermique de méthoxsalène. L'absorption et l'élimination du méthoxsalène par le cristallin apparaissent significativement plus tard que l'absorption et l'élimination du méthoxsalène par le sérum et l'épiderme. La concentration de méthoxsalène dans le cristallin atteint un niveau maximum (790 ng/g) au bout de 3 heures et les concentrations sont maintenues pendant les trois heures suivantes, au minimum. La concentration de méthoxsalène dans le sérum n'était plus quantifiable après 18 heures, alors qu'elle restait quantifiable dans l'épiderme (66 ng/g) et le cristallin (78 ng/g) à ce stade.

L'étude de Malinin et coll. en 1982, a évalué la distribution tissulaire du [¹⁴C]-méthoxsalène chez les lapins femelles après une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg suivie d'une irradiation de la peau. La radioactivité maximale a été détectée au bout d'une heure dans les reins, de 2 heures dans le foie, mais seulement au bout de 8 heures dans la bile. La radioactivité était généralement faible dans le pancréas, les glandes surrénales, la thyroïde, l'hypophyse, le squelette et le muscle cardiaque, le cerveau et les tissus lymphatiques. Dans le tractus gastro-intestinal, les niveaux les plus élevés de radioactivité ont été mesurables dans l'intestin grêle et l'œsophage. Le niveau le plus élevé de radioactivité a été mesuré dans la peau irradiée au bout d'une heure avec une diminution progressive par la suite à 280 ng équiv./g au bout de 24 heures. La radioactivité était moindre dans la peau non irradiée et aucun pic n'a été constaté au bout d'une heure. L'autoradiographie du foie et des reins une heure après l'administration a montré une prédominance de la localisation interstitielle et intracytoplasmique de la radioactivité.

La capacité du méthoxsalène à induire son métabolisme a été étudiée par Mays et coll. en 1987 dans le foie de rats jamais traités (groupe de contrôle) et de rats prétraités pendant 3 jours avec 70 mg/kg/jour i.p. Le métabolisme du méthoxsalène a été démontré dans les 9000 g de surnageant d'homogénat de foie et dans les microsomes hépatiques et s'est avéré inductible par le prétraitement avec le méthoxsalène. Pendant les 10 premières minutes d'incubation avec les 9000 g de surnageant, le méthoxsalène a disparu au rythme de 24 pmol/min/mg de protéine et des métabolites extractibles à l'acétone sont apparus à un rythme de 15 pmol/min/mg de protéine. Les valeurs de contrôle correspondantes étaient respectivement de 7 et 5 pmol/min/mg de protéine. De même, pendant les 2 premières minutes d'incubation avec les microsomes hépatiques, le méthoxsalène a disparu à un rythme de 0,38 nmol/min/mg de protéine et des métabolites sont apparus à un rythme de 0,18 nmol/min/mg de protéine, à comparer aux vitesses respectives dans le groupe contrôle de 0,22 pour le méthoxsalène et de 0,16 pour les métabolites. Il a été suggéré que le modèle de résultats observé, en particulier la rapidité avec laquelle la réaction ralentit, peut correspondre à l'inactivation du cytochrome P450 par la formation d'un ou plusieurs métabolites réactifs.

L'étude de Bickers et coll. en 1982 a examiné les effets du méthoxsalène sur les enzymes et cytochromes P450 hépatiques métabolisant les médicaments chez les souris et les rats. Une dose de 0,8 mg/kg/jour de méthoxsalène administrée par voie orale à des souris CD-1 pendant 6 jours a multiplié par 2 à 3 les taux de l'hydroxylase hépatique des hydrocarbures aromatiques (AHH), de l'éthylmorphine N-déméthylase et du cytochrome P450. L'absorbance maximale du cytochrome induit était de 450 nm. L'activité de l'aniline-hydroxylase n'a pas changé. Après administration de la même posologie de méthoxsalène à des rats Sprague Dawley, l'AHH a été multipliée par plus de 4 et l'éthylmorphine N-déméthylase et le cytochrome P450 par plus de 2. L'administration chronique de 1,2 mg/kg/jour de méthoxsalène pendant 6 semaines à des souris glabres s'est traduite par une amélioration significative de l'éthylmorphine hépatique N-déméthylase et du cytochrome P450, mais l'absence d'effet sur l'AHH. Des comparaisons ont été faites chez la souris concernant les effets du méthoxsalène (0,8 mg/kg/jour x 6 jours, p.o.) et ceux du phénobarbital (75 mg/kg/jour x 3 jours, p.o.) un inducteur connu du cytochrome P450 et du 3-méthylcholanthrène (40 mg/kg/jour x 3 jours, p.o.) un inducteur connu du cytochrome P448. Le comportement du méthoxsalène était semblable, mais moins prononcé que celui du phénobarbital.

L'étude de Mandula et coll. en 1978 a évalué la capacité du méthoxsalène à induire des oxydases à fonction mixte dans le foie de souris CD-1 mâles par rapport au phénobarbital. Une dose de 100 mg/kg de méthoxsalène par voie orale ou i.p. a induit une multiplication par 2,5 à 3 de l'activité p-nitroaniline-O-déméthylase et une légère augmentation de l'activité de l'AHH. Des réponses d'ampleur similaire ont été signalées après l'administration de la même dose (100 mg/kg) de phénobarbital indiquant que le méthoxsalène est un inducteur de la p-nitroaniline-O-déméthylase mais pas de l'AHH.

Dans une étude chez les rats Sprague Dawley mâles traités par voie i.v. avec 10 mg/kg de [¹⁴C]-méthoxsalène, Mays et coll. (1987) ont détecté 13 pics dans l'urine par CLHP. Cinq de ces pics ont été identifiés comme provenant du méthoxsalène, 5-HMP (5-hydroxy-8-méthoxypsoralène), 8-HOP (8-hydroxypsoralène), DHP (5,8-dihydroxypsoralène)/DOP (5,8-dioxypsoralène) et du HCA (acide 6-(7-hydroxy-8-méthoxycoumaryl)-acétique). Deux autres pics

ont été identifiés comme étant conjugué sulfate de 5-HMP et un conjugué sulfate déméthylé de DHP.

L'étude de Kolis et coll. en 1979, a examiné le métabolisme du [^{14}C]-méthoxsalène chez des beagles mâles après une dose unique i.v. de 5 mg/kg. Vingt-quatre heures après l'administration, moins de 2 % de radioactivité plasmatique provenait de méthoxsalène inchangé. Quatre métabolites urinaires de méthoxsalène ont été isolés et identifiés. Trois des métabolites urinaires résultaient de l'ouverture du noyau furane : acide 7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2N-1-benzopyrane-6-acétique (A), acide α 7-dihydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2N-1-benzopyrane-acétique (B), et un conjugué inconnu (C) de A en position 7-hydroxy. Le quatrième métabolite (C), formé par l'ouverture du noyau pyrone, était un conjugué inconnu de l'acide (Z) 3-(6-hydroxy-7-méthoxybenzofuran-5-yl)-2-propénoïque. Dans la bile, environ un tiers de la radioactivité provenait des métabolites trouvés dans les urines, les principaux composants étant des métabolites C et D. Moins de 1 % de la radioactivité biliaire provenait du méthoxsalène inchangé. Ces résultats ont montré que, chez le chien, les voies métaboliques principales sont une scission des noyaux furane et pyrone suivie d'une conjugaison.

Chez le rat, après administration orale de 6 mg/kg de [^3H]-méthoxsalène, la radioactivité est principalement éliminée dans les urines, 55 % de la dose étant retrouvée en 12 heures et 66 % en 96 heures. L'élimination fécale représentait 15,3 % de la radioactivité en 96 heures. Chez les rats porteurs d'une canule dans le canal cholédoque, 100 % de la radioactivité administrée via une dose orale de [^3H]-méthoxsalène a été retrouvée dans les urines, indiquant ainsi une excrétion biliaire proche de 35 % de la dose.

L'étude de Malinin et coll. en 1982 a quantifié l'élimination de la radioactivité dans les urines des lapins femelles après administration d'une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg de [^{14}C]-méthoxsalène. La concentration maximale de radioactivité a été atteinte une heure après l'administration, diminuant progressivement par la suite, mais persistant encore dans les échantillons recueillis sur 24 heures.

Chez le chien, 44,8 % et 39,9 % de la radioactivité administrée étaient retrouvés, respectivement, dans les urines et les selles pendant les trois premiers jours après l'administration d'une dose unique i.v. de 5 mg/kg de [^{14}C]-méthoxsalène. L'excrétion biliaire a représenté 19 % de la radioactivité administrée pendant les 5 premières heures après l'administration. L'importance de l'excrétion biliaire chez le chien est apparemment supérieure à celle retrouvée chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr UVADEX®

Solution stérile de méthoxsalène

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre UVADEX et lors de chaque renouvellement de prescription. Il s'agit d'un résumé, qui ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'UVADEX.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets indésirables graves potentiels d'UVADEX incluent les suivants :

- Cancer de la peau
- Dommages du matériel génétique des cellules (ADN)
- Effets nocifs pour l'enfant à naître
- Cataracte (opacification progressive du cristalle de l'œil qui aboutit à une diminution de l'acuité visuelle)
- Sensation de brûlure sur la peau

Pour quoi l'UVADEX est-il utilisé?

- UVADEX est utilisé pour le traitement d'adultes ayant des symptômes cutanés du lymphome cutané à cellules T (LCCT), lorsque d'autres traitements sont inefficaces. Le LCCT est une maladie du sang qui provoque des excroissances anormales au niveau de la peau.

Comment l'UVADEX agit-il?

UVADEX est utilisé avec le système de photophérèse THERAKOS CELLEX.

Une petite quantité de sang vous est prélevée lors du traitement. Les globules blancs extraits du sang prélevé sont mélangés à une dose calculée d'UVADEX. Ce mélange est exposé aux rayons ultraviolets dans le système de photophérèse THERAKOS CELLEX, puis le sang est réintroduit dans votre organisme. Les rayons UV activent l'UVADEX. Ce processus peut aider à soulager vos symptômes cutanés du LCCT.

Quels sont les ingrédients d'UVADEX?

Ingrédients médicinaux : méthoxsalène

Ingrédients non médicinaux : Alcool à 95 %, acide acétique glacial, propylène glycol, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

L'UVADEX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution stérile, 20 mcg/mL

Ne prenez pas UVADEX si :

- vous êtes allergique au méthoxsalène ou à un autre ingrédient d'UVADEX;
- vous êtes allergique aux composés de psoralène;
- vous avez des antécédents d'état pathologique de sensibilité à la lumière, notamment :
 - le lupus érythémateux, une forme sévère d'inflammation de la peau;
 - la porphyrie cutanée tardive, une maladie qui rend la peau très sensible à la lumière;
 - la protoporphyririe érythropoïétique, une maladie qui provoque une sensation de brûlure et de démangeaison sur la surface de la peau;
 - la porphyrie variegata, une maladie responsable de vomissements, de diarrhées, d'une constipation et de lésions cutanées;
 - le xeroderma pigmentosum, une maladie de peau très rare qui provoque une grande sensibilité à la lumière du soleil, le vieillissement prématuré de la peau et l'apparition de cancers de la peau;
 - l'albinisme, une maladie qui provoque un manque de pigmentation de la peau, des cheveux et des yeux;
- vous êtes atteint d'aphakie. Il s'agit d'une affection dans laquelle il n'y a pas de cristallin dans vos yeux;
- vous avez des problèmes cardiaques sévères;
- vous avez une anémie (une faible nombre de globules rouges);
- vous avez un nombre de globules blancs très élevé (plus de 25 000 mm³);
- vous avez subi l'ablation chirurgicale de la rate (la rate est un organe qui permet de filtrer votre sang);
- vous avez des troubles de la coagulation (c'est-à-dire si votre sang a du mal à former des caillots);
- vous avez un cancer de la peau.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre UVADEX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- prenez des médicaments qui vous rendent sensible à la lumière du soleil;
- avez une cataracte;
- avez des problèmes hépatiques;
- êtes enceinte ou pensez l'être (on ignore si UVADEX peut être nocif pour votre enfant à naître);

- allaitez (on ignore si UVADEX passe dans le lait maternel).

Autres mises en garde à connaître :

Avant de commencer le traitement avec UVADEX, votre professionnel de santé vérifiera votre état de santé, passera en revue vos problèmes médicaux, les médicaments que vous prenez et votre nombre de plaquettes.

Au cours du traitement avec UVADEX, l'aiguille peut cesser de fonctionner. Votre professionnel de la santé est formé pour identifier ce problème et gérer ce possible effet secondaire s'il survenait.

Problèmes cutanés

Après le traitement avec UVADEX, une exposition à la lumière du soleil et/ou aux rayons ultraviolets peut provoquer une lésion cutanée. Par exemple : brûlure de la peau, vieillissement prématuré de la peau ou cancer de la peau, à long terme.

Pendant les 24 heures suivant chaque traitement, il vous est recommandé d'éviter une exposition au soleil :

- en portant des lunettes de soleil enveloppantes, absorbant les rayons UVA, et
- en couvrant la peau exposée ou en utilisant une crème solaire (FPS 15 ou plus)

Suivez ces consignes chaque fois que vous êtes exposé(e) à la lumière directe ou indirecte du soleil, à l'intérieur ou à l'extérieur.

Contraception

Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode efficace de contraception à la fois pendant et après la fin du traitement avec UVADEX.

Fertilité

On ignore si UVADEX a un effet sur la fertilité. Parlez-en avec votre médecin si cela est une préoccupation pour vous.

Conduite et utilisation de machinerie

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie immédiatement après le traitement avec UVADEX.

Le traitement avec UVADEX est susceptible d'affecter votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie. Avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment UVADEX vous affecte.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec UVADEX :

- Fluoroquinolones, acide nalidixique, sulfonamides tétracyclines – médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes
- Antipyrine, acétaminophène – médicaments utilisés pour traiter la douleur

- Tolbutamide et autres sulfonylurées – médicaments utilisés pour contrôler le taux de sucre sanguin
- Phénytoïne – médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie
- Dicoumarol, warfarine – médicaments utilisés pour éclaircir le sang (anticoagulants)
- Prométhazine – médicaments utilisés pour traiter les allergies
- Furosémide, thiazides – médicaments utilisés pour traiter la rétention de liquide, la pression artérielle élevée et des troubles cardiaques
- Phénothiazine – médicament utilisé pour traiter l'agitation
- Anthraline
- Goudron de houille ou ses dérivés; rétinoïdes – médicaments utilisés pour traiter les affections cutanées
- Salicylanilides halogénés – savons qui inhibent la croissance des bactéries
- Griséofulvine – médicament utilisé pour traiter les infections de la peau
- Bleu de méthylène, méthylorange, bleu de toluidine, rose Bengale – colorants biologiques utilisés pour identifier certains tissus du corps
- Caféine – utilisée pour accroître l'état d'éveil et la vigilance

Comment prendre UVADEX :

UVADEX vous sera administré par un professionnel de la santé à l'aide du système de photophérèse THERAKOS CELLEX dans un cadre médical.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé calculera la quantité d'UVADEX avec laquelle vos cellules seront traitées au cours de la procédure.
- Le calendrier de traitement habituel est de 2 jours consécutifs une fois par mois pendant six mois.
- Après environ trois mois de traitement, votre professionnel de la santé évaluera votre réponse au traitement. S'il décide que vous avez besoin d'un traitement plus fréquent, ce dernier pourra être ajusté à 2 traitements toutes les 2 semaines.
- Vous pouvez recevoir 40 traitements au total.

Surdosage :

En cas de surdose, vous devriez rester dans une pièce sombre pendant au moins 24 heures.

Si vous croyez avoir reçu trop d'UVADEX, ou si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez a reçu trop d'UVADEX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à UVADEX?

En prenant UVADEX, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'UVADEX et/ou de la procédure de traitement (photophérèse) peuvent inclure :

- étourdissements
- nausées
- vomissements
- douleur ou gonflement au niveau du point d'injection
- sensibilité aux rayons du soleil
- altération du goût

Communiquez avec votre médecin si vous commencez à présenter des signes d'infection tels que fièvre, frissons, ou douleur ou gonflement au niveau du site d'injection.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypotension (tension basse) : vertiges, évanouissement, étourdissements, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir aux changements de position de couché ou assis à la position debout)		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, fatigue, pâleur de la peau, battements cardiaques irréguliers, manque d'énergie ou faiblesse.		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique : démangeaisons, rougeur de la peau, enflure, bouffées de chaleur, respiration laborieuse, palpitations, douleur dans la poitrine, pression artérielle élevée.		X	
Cancer de la peau : excroissances de la peau inhabituelles qui ne disparaissent pas ou ne guérissent pas, changement de taille, de forme ou de couleur d'une tache existante sur la peau.			X
Cataracte (opacification du cristallin dans l'œil, aboutissant à une baisse de la vision) : opacifiée, trouble ou faible.			X
Brûlure de la peau : peau rouge, vésicules ou décollement de la peau après exposition aux rayons du soleil ou à la lumière UV.	X		

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

UVADEX sera géré et conservé par des professionnels de la santé. L'information sur comment conserver UVADEX est destinée à votre professionnel de la santé.

Stocker entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'UVADEX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant therakoshcp.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-223-4327.

Le présent dépliant a été préparé par : Therakos LLC

Dernière révision : 24 JANV 2025