FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UVADEX 20 microgramos/ml solución para modificación de las fracciones sanguíneas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 20 microgramos de metoxsaleno.
Un vial de 10 ml contiene 200 microgramos de metoxsaleno.

Excipientes con efecto conocido:
El medicamento contiene un 5% de etanol (v/v) y cada dosis contiene hasta 217 mg de alcohol. Contiene además una cantidad inferior a 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis administrada (volumen máximo de 5,6 ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para modificación de las fracciones sanguíneas.

Solución clara, de aspecto incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

UVADEX se utiliza junto con el sistema de fotoféresis THERAKOS CELLEX para el tratamiento paliativo de las manifestaciones cutáneas (placas en parche, placas extensas, eritrodermia) del linfoma cutáneo de células T (LCCT) en estadio avanzado (T2 – T4), solo en aquellos pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento (por ej.: puvaterapia, corticosteroides sistémicos, cariolisina, interferón alfa).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
Durante el transcurso de cada tratamiento de fotoaféresis con UVADEX, la dosis de este se calcula de acuerdo con el volumen de tratamiento (cuyo valor se muestra en la pantalla del instrumento) mediante la siguiente fórmula:

Volumen de tratamiento × 0,017 ml de UVADEX en cada tratamiento
Por ejemplo: Volumen de tratamiento = 240 ml × 0,017 = 4,1 ml de UVADEX

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de UVADEX no se han evaluado clínicamente en niños en esta indicación.

Insuficiencia hepática o renal
UVADEX no se ha evaluado clínicamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vía extracorpórea.

No inyectar directamente al paciente.

En el proceso de fotoféresis, el paciente está conectado al instrumento THERAKOS CELLEX a través de un catéter. Los glóbulos rojos se separan de los glóbulos blancos y el plasma en la cubeta de centrifugación. Los glóbulos rojos y el plasma sobrante vuelven al paciente, mientras que la capa leucocitaria (sangre enriquecida con leucocitos) y parte del plasma se recogen en la bolsa de fotoactivación situada en el lateral del instrumento. El ciclo de recogida de la capa leucocitaria se repite tres o seis veces, dependiendo del tamaño de la cubeta de centrifugación utilizada en el instrumento

La cantidad prescrita de UVADEX se inyecta en la bolsa de recirculación antes de la fase de fotoactivación. Durante la fotoactivación, se hace circular continuamente a la sangre enriquecida con leucocitos a través de la cámara de fotoactivación (fotorreceptor) durante un máximo de 90 minutos al tiempo que se expone a rayos UVA (1-2 J/cm^2) desde un banco de lámparas UVA.

Al concluir el ciclo de fotoactivación, las células fotoactivadas se reinfunden al paciente por gravedad. El tiempo de reinfusión recomendado es de 15-20 minutos. El proceso de fotoféresis completo tiene una duración hasta 3 horas.

El paciente debe recibir tratamiento dos días consecutivos al mes durante seis meses. En pacientes que no presenten una respuesta adecuada al tratamiento al cabo de ocho sesiones de tratamiento puede aumentarse la frecuencia a dos días consecutivos cada dos semanas durante los tres meses siguientes.

Se entiende por “respuesta adecuada” una mejoría del 25% en la puntuación de la afectación cutánea (ver a continuación) que se mantenga, al menos, durante cuatro semanas.

Determinación de la puntuación de la afectación cutánea:
La gravedad de las lesiones cutáneas debe determinarse en 29 zonas del cuerpo (similares a aquellas empleadas para determinar la gravedad de las quemaduras) del 0 al 4, conforme a la siguiente escala:

0 = piel normal
0,5 = fondo normal, con pápulas eritematosas dispersas
1 = eritema y edema mínimos; sin escamas ni fisuras
2 = eritema y edema sustanciales; sin escamas ni fisuras
3 = eritema submáximo, escamas y edema; sin fisuras ni ectropión
4 = más grave; afectación universal con eritema máximo, edema y escamas; cualquier fisura o ectropión

Cada puntuación de gravedad debe multiplicarse por el área de la superficie porcentual para obtener una puntuación regional. Todas las puntuaciones regionales deben agregarse para obtener la puntuación de la lesión global.

Una mejoría del 25% es un cambio clínicamente significativo que normalmente se asocia al grado de extensión global de la enfermedad (grado de afectación de la sangre y los ganglios linfáticos por parte de linfocitos T malignos), siendo una mejoría de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad acompañada de una mejoría paralela de la enfermedad sistémica. Para evitar que una alteración transitoria y leve de las lesiones cutáneas pueda confundirse con una mejoría real, todo cambio positivo de las mismas debe mantenerse durante al menos cuatro semanas para que pueda considerarse clínicamente significativo.

_____

El número de sesiones de fotoféresis administradas no debe ser superior a 20 en seis meses.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Historia de reacción idiosincrásica o de hipersensibilidad al metoxsaleno, a los compuestos de psoraleno o a cualquiera de los excipientes.

Utilización en hombres sexualmente activos y mujeres en edad fértil, a menos que durante el tratamiento se utilice un método anticonceptivo apropiado (ver sección 4.6).

Durante el embarazo y la lactancia

Afaquia

Contraindicaciones del procedimiento de fotoféresis:

Enfermedad fotosensible (por ejemplo, porfiria, lupus eritematoso sistémico o albinismo).

Intolerancia a la pérdida de volumen extracorpóreo (por ejemplo, por enfermedad cardíaca grave, anemia grave, etc.).

Recuento de glóbulos blancos superior a 25.000/mm³.

Esplenectomía previa.

Trastornos de la coagulación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sólo deben utilizar UVADEX los médicos con conocimientos especiales en el diagnóstico y el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y con formación y experiencia específicas en el sistema de fotoféresis THERAKOS CELLEX . El tratamiento con psoraleno y por radiación ultravioleta debe realizarse bajo la supervisión constante de un médico que reúna estos requisitos. Dada la posibilidad de que se produzcan daños oculares, el médico debe informar exhaustivamente al paciente de los riesgos inherentes a esta terapia. UVADEX sólo debe usarse ex vivo, administrado directamente en la bolsa de fotoactivación. Si existe alguna posibilidad de que la sangre haya sufrido algún daño imprevisto durante el procedimiento (p. ej., si suena la alarma que indica que se han superado los 43ºC), sólo se debe reinfundir la sangre al paciente en caso de que no se haya producido hemólisis.

Precauciones anticonceptivas
Tanto los hombres como las mujeres que se sometan a tratamiento con UVADEX deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia por fotoféresis y una vez concluida ésta.

Cataratogénesis
La exposición a dosis elevadas de UVA provoca cataratas en los animales, efecto que se potencia con la administración oral de metoxsaleno. Puesto que la concentración de metoxsaleno en el cristalino humano es proporcional a su nivel en el suero, la concentración tras un tratamiento con metoxsaleno ex vivo (con UVADEX) será sustancialmente más baja que la observada tras su administración oral. No obstante, si el cristalino se expone a rayos UVA mientras hay metoxsaleno en el cristalino, la acción fotoquímica puede provocar la unión irreversible del metoxsaleno a componentes proteicos y del AND del cristalino. Por esta razón, el paciente debe tener los ojos protegidos de los rayos UVA con unas gafas de sol envolventes que impidan el paso de los rayos UVA durante el tratamiento y las 24 horas siguientes.

Reacciones adversas sobre la piel

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En la terapia con PUVA, se emplean dosis orales de compuestos de psoraleno (p. ej., metoxsaleno), seguido de la exposición de radiación UVA. Las concentraciones séricas del psoraleno pueden superar los 200 ng/ml en la terapia con PUVA, y, la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (incluso a través del cristal de una ventana) puede provocar quemaduras graves y, a largo plazo, "envejecimiento prematuro" de la piel.

El uso extracorpóreo de UVADEX está asociado a una exposición sistémica considerablemente más baja al metoxsaleno. No obstante, no se ha investigado sistemáticamente el grado de fototoxicidad derivado de niveles bajos de metoxsaleno. Por lo tanto, como precaución, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar en las 24 horas siguientes al tratamiento con fotoféresis.

La terapia con PUVA se ha asociado al desarrollo dependiente de la dosis de carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular y, posiblemente, melanoma maligno. No existen indicios de que exista un aumento del riesgo de estos tipos de cáncer con el uso extracorpóreo de UVADEX, pero, no obstante, los pacientes que sufran un carcinoma basocelular, un carcinoma espinocelular o un melanoma maligno se deben someter a supervisión por si surgen variaciones en el cáncer de piel que padecen.

Insuficiencia renal
Aunque varios receptores de transplante renal con función renal deficiente han sido tratados con fotoféresis usando UVADEX, existe poca información adicional sobre el uso de UVADEX en pacientes con deterioro de la función renal. Con los contados receptores de transplante renal sometidos al tratamiento por fotoféresis no se tomó ninguna precaución especial, como reducir la dosis o prolongar la protección frente a los rayos UV, y los procedimientos resultaron bien tolerados y eficaces.

Enfermedades hepáticas
No existe información concreta sobre la fotoféresis utilizando UVADEX en pacientes con deterioro de la función hepática. Puesto que la biotransformación hepática es necesaria para la excreción urinaria del fármaco, es possible que el deterioro de la función hepática se traduzca en una prolongación de la vida media del metoxsaleno. Ello puede provocar una fotosensibilidad más duradera y, por tanto, exigir unas precauciones continuadas en la exposición a la luz solar más de 24 horas después del tratamiento con fotoféresis. Deben sopesarse los posibles beneficios del tratamiento por fotoféresis y sus posibles riesgos antes de iniciar el procedimiento.

Población pediátrica
UVADEX no se ha evaluado clínicamente en niños.

Contenido de alcohol
Este medicamento contiene pequeñas cantidades del 5% (v/v) de etanol y cada dosis (volumen máximo de 5,6 ml) contiene hasta 217 mg de alcohol, lo que equivale a 3,1 mg/kg por cada dosis de 5,6 ml. La cantidad en una dosis de 5,6 ml de este medicamento es equivalente a menos de 6 ml de cerveza o 3 ml de vino.

Con la administración extracorporal, la exposición sistémica que se preveía que fuera baja y el efecto clínico no han sido evidentes. Sin embargo, los médicos que lo recetan deben conocer el efecto posible de otros medicamentos y se aconseja tener precaución en casos de enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral.

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis administrada (volumen máximo: 5,6 ml); esto es, esencialmente «exento de sodio».

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque se ha demostrado que el metoxsaleno es capaz de inducir y de inhibir las enzimas hepáticas, parece que en el ser humano actúa fundamentalmente como potente inhibidor de los procesos metabólicos oxidativos microsomales hepáticos, lo que incluye, aunque sin carácter exclusivo, CYP1A2, 2A6 y 2B1.

Así pues, es de esperar que se produzcan interacciones entre el metoxsaleno y otros medicamentos en cuyo metabolismo interviene el sistema del citocromo P450 hepático. Se ha demostrado que el aclaramiento de cafeína y de antipirina se reduce notablemente tras el tratamiento con metoxsaleno. Por lo tanto, el consumo de otros sustratos de P450 podría dar lugar a una semivida prolongada del metoxsaleno y, en consecuencia, prolongar la fotosensibilidad y exigir precauciones continuadas contra la exposición a la luz solar después de las 24 horas posteriores al tratamiento de fotoféresis.

Los estudios han demostrado que el metoxsaleno también reduce la activación metabólica del paracetamol en animales y en el hombre, probablemente como consecuencia de la inhibición de la transformación oxidativa del paracetamol por parte del citocromo P450 hepático asociada al metoxsaleno.

Existe un informe en el que se describe a un paciente psoriásico y epiléptico en el que la administración de fenitoína indujo un aumento del metabolismo del metoxsaleno, que provocó niveles bajos de éste y fracaso de la terapia con PUVA. La sustitución de valproato por fenitoína hizo que los niveles de metoxsaleno aumentaran entre tres y cuatro veces hasta alcanzar el intervalo terapéutico previsto.

En la sangre, el metoxsaleno se suele unir en gran proporción a la albúmina, pero puede ser desplazado por diversos fármacos, tales como dicumarol, prometazina y tolbutamida. Como derivado de la cumarina, es posible que el metoxsaleno se una a la albúmina en el lugar de unión de la warfarina, lo cual podría revestir importancia clínica en caso de administración conjunta de ambos fármacos. No obstante, de los fármacos estudiados, sólo la tolbutamida en concentraciones terapéuticas desplaza al metoxsaleno de su lugar de unión en un grado clínicamente significativo. Por lo tanto, el empleo concomitante de metoxsaleno y tolbutamida puede provocar una mayor fotosensibilidad.

Debe tenerse especial precaución al tratar a pacientes que estén recibiendo un tratamiento concomitante (sea por vía tópica o sistémica) con agentes con capacidad fotosensibilizadora conocida. Dichos agentes incluyen fluoroquinolonas, furosemida, ácido nalidíxico, fenotiazinas, retinoides, sulfonamidas, sulfonilureas, tetraciclinas y tiazidas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Precauciones anticonceptivas: tanto los hombres como las mujeres que estén siendo tratados con UVADEX deben tomar las precauciones anticonceptivas adecuadas, tanto durante el tratamiento de fotoaféresis como después de su finalización.

Embarazo

Pese a que no existe experiencia con el uso de UVADEX durante el embarazo en la mujer, los datos obtenidos en animals sugieren que el metoxsaleno puede provocar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas. Por lo tanto, UVADEX está contraindicado en mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3).

Lactancia

No se sabe si el metoxsaleno se excreta en la leche humana. Por ello, y debido a las propiedades farmacodinámicas de UVADEX, la lactancia contraindica su uso.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar la toxicidad para la reproducción de UVADEX.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dada la posibilidad de inestabilidad cardiovascular transitoria y teniendo en cuenta la recomendación de que los pacientes utilicen gafas de sol después de la fotoféresis, es probable que el tratamiento con UVADEX produzca reacciones adversas leves o moderadas, por lo que los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria inmediatamente después de la fotoféresis.

4.8. Reacciones adversas

En el estudio clínico de fotoféresis/ UVADEX (LCCT 3), los eventos adversos fueron normalmente leves y transitorios y, en la mayoría de los casos, estuvieron relacionados con la patología subyacente. Sólo se comunicaron náuseas y vómitos (frecuentemente asociados al metoxsaleno cuando se administra por vía oral) una sola vez en dos pacientes, lo que representa una incidencia del 3,9 % en el estudio.

Los eventos adversos relacionados con el procedimiento de fotoféresis empleado en el tratamiento del LCCT fueron los siguientes:

Acontecimiento	**LCCT 3 UVADEX**		**LCCT 1 y 2 Metoxsaleno oral**	
	No de pacientes (%) **N=51**	**No total por Tratamiento** **No de tratamientos = 1.032**	**No de pacientes (%)** **N=96**	**No total por Tratamiento** **No de tratamientos = 4.319**
Hipotensión	0	0	7 (7,3)	7 (< 0,2)
Fiebre pasajera 6-8 horas después de la reinfusión de las células fotoactivadas	0	0	8 (8,3)	17 (< 0,4)
Complicaciones de acceso vascular	9 (17,6)	10 (< 0,1)	0	0
Infección	1 (2,0)	1 (< 0,1)	5 (5,2)	5 (< 0,2)

Los eventos adversos relacionados con el procedimiento de fotoféresis derivados de la experiencia clínica (ensayos clínicos) con UVADEX en otras indicaciones se presentan a continuación:

Acontecimiento	**Experiencia en otros ensayos clínicos con UVADEX**	
	Por pacientes	**Por número de tratamientos**
Hipotensión	< 2/100	<8/10.000
Fiebre pasajera 6-8 horas después de la reinfusión de las células fotoactivadas	< 1/100	<2 /10.000
Complicaciones de acceso vascular	< 5/100*	<4/1000**
Infección/ o infección/ septicemia relacionadas con el catéter	< 4/100	<2/1000

** Dos terceras partes de los pacientes presentaron esclerosis sistémica progresiva*
*** Dos terceras partes de los eventos se produjeron en pacientes con esclerosis sistémica progresiva*

Se produjeron cambios pequeños, aunque estadísticamente significativos, en varios parámetros bioquímicos y hematológicos durante el tratamiento del LCCT con UVADEX. No se consideran de relevancia clínica y se resumen a continuación.

Cambios estadísticamente signifi cativos en valores de laboratorio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Media ± DE		
Parámetro	**N**	**Situación basal**	**Final**	**Delta**
Albúmina (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	-1,0
Calcio (mg/dl)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	-0,3
Hematocrito (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	-3,1
Hemoglobina (g/dl)	51	13,8 ± 1,4	12,7 ± 1,6	-1,1
Potasio (mEq/l)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-0,3
Glóbulos rojos (x1012/l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	-0,2

Clasificación de reacciones adversas

La lista siguiente de reacciones adversas se basan en la experiencia obtenida en los ensayos clínicos y en la etapa poscomercialización y se muestran en la tabla siguiente según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1.000 a <1/100), raras (1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Infecciones	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes
Trastornos cardíacos	Hipotensión	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fiebre pasajera y complicación de acceso vascular	Frecuentes

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La experiencia aguda en animales sugiere un amplio margen de seguridad, por lo que se considera extremadamente improbable que se produzcan sobredosis peligrosas.

Pese a que no existe experiencia acerca de la sobredosis con UVADEX en seres humanos, sí que aparece registrado en la bibliografía médica un caso de sobredosis con metoxsaleno oral. Una mujer de 25 años ingirió una dosis equivalente a aproximadamente 85 mg/kg de peso corporal (es decir, alrededor de 140 veces la dosis terapéutica de metoxsaleno oral). Los síntomas principales de la intoxicación fueron náuseas, vómitos y mareos. La paciente permaneció en una habitación oscura y se monitorizó su función cardiovascular. Se recuperó sin secuelas y fue dada de alta del hospital a las 36 horas de su ingreso.

En caso de sobredosis con metoxsaleno, el paciente debe permanecer en una habitación oscura durante al menos 24 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El instrumento THERAKOS CELLEX ha sido diseñado para suministrar el nivel óptimo de energía UVA a la fracción sanguínea enriquecida con leucocitos cuando el tiempo programado de exposición a los rayos UVA al final de la recogida es de 1,5 horas. En caso de que se produjese una sobreexposición a energía UVA de dicha fracción sanguínea durante un intervalo de tiempo superior a 30 minutos adicionales, no se deben reinfundir las células fotoactivadas al paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapeutico: antineoplásicos e inmunomoduladores, Código ATC: LO3AX.

Mecanismo de acción

El metoxsaleno es un agente fotosensibilizante que se acumula preferentemente en las células epidérmicas.

Aunque la fotoquimioterapia se ha utilizado clínicamente desde hace muchos años, aún está por esclarecer íntegramente el mecanismo por el que esta terapia es eficaz. Si bien no se ha establecido su modo de acción preciso, en general, se acepta que los procesos moleculares que dan lugar a la muerte de las células por apoptosis implican la intercalación del metoxsaleno en la molécula de ADN bicatenario, dentro del núcleo. Los complejos ácido nucleico-furocumarina formados en este proceso de intercalación reafectan a unas fuerzas de unión débiles, tales como las fuerzas de Van der Waal, los puentes de hidrógeno y las fuerzas hidrófilas. Su formación se revierte fácilmente y, en ausencia de fotoactivación, carecen de importancia farmacológica. Sin embargo, al producirse activación por exposición a rayos UVA, el metoxsaleno se une a las bases de pirimidina del ácido nucleico (timina, citosina y uracilo) y forma enlaces cruzados covalentes entre las dos cadenas del ADN. La reacción se produce en pocos microsegundos y, cuando se detiene la radiación, el principio activo vuelve inmediatamente a su forma inerte.

Efectos farmacodinámicos

La formación de fotoaductos se traduce en una detención de la proliferación de los linfocitos, que mueren aproximadamente a las 72 horas. Es probable que este efecto agudo sobre las células T revista poca importancia en términos de eficacia terapéutica. Cada vez son más numerosos los datos que sugieren que la fotoféresis puede actuar como un inmunomodulador y aumentar la respuesta sistémica antitumoral.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de UVADEX se ha puesto de manifiesto en un estudio abierto multicéntrico, no controlado y de un único grupo, en el que participaron 51 pacientes. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban tumores de 5 o más mm de diámetro y a aquellos en los que existía una afectación clínicamente manifiesta del hígado, el bazo, la médula ósea u otra víscera, secundaria al LCCT. A lo largo de los seis primeros meses de tratamiento, se comunicó la existencia de una respuesta clínica adecuada en 17 de los 51 pacientes (33%). En la sección 4.2 se incluyen los detalles correspondientes a la definición de “respuesta clínica adecuada”.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética del metoxsaleno administrado por vía intravenosa ha sido estudiada en tres grupos de voluntarios sanos que recibieron 5, 10 ó 15 mg de metoxsaleno en infusión de 60 minutos. La mejor descripción de la farmacocinética del metoxsaleno se consiguió con un modelo mamilar de tres compartimientos en el que los volúmenes y los aclaramientos fueron proporcionales al peso. En la tabla siguiente se presentan los parámetros farmacocinéticos medios.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos correspondientes al metoxsaleno administrado por vía intravenosa

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	C_{max} (ng ml^{-1})	ABC (ng ml^{-1} min)	Aclaramiento (l kg^{-1} min^{-1})	TRM (min)	V_{ss} (l kg^{-1})
Dosis de 5 mg (n=6)					
Media	60,2	4756	0,012	50,4	0,52
d.e.	10,4	978	0,0035	35,1	0,022
Dosis de 10 mg (n=6)					
Media	138,7	11626	0,011	56,8	0,61
d.e.	33,3	3366	0,0018	16,5	0,09
Dosis de 15 mg (n=6)					
Media	195,8	16340	0,014	58,5	0,81
d.e.	89,2	8474	0,0034	23,9	0,34

En el estudio clínico realizado con UVADEX, las concentraciones plasmáticas de metoxsaleno 30 minutos después de la reinfusión de las células fotoactivadas fueron inferiores a 10 ng/ml en el 82% de las 754 muestras medidas. El nivel plasmático medio de metoxsaleno fue aproximadamente de 25 ng/ml.

Distribución*:*
Los resultados de los estudios autorradiográficos muestran que en las ratas los psoralenos se distribuyen por la mayoría de los órganos, pero parece que la unión es breve y reversible. En otros estudios con ratas se ha observado que las concentraciones más altas del principio activo se producen en el hígado y los riñones y que la relación grasa/músculo muestra una proporción de 3:1. La unión a la albúmina humana es elevada (80-90%).

Biotransformación:
En el ser humano, el metoxsaleno sufre una biotransformación casi completa y en las heces y la orina la cantidad de fármaco inalterado es escasa o nula. Se han identificado tanto metabolitos conjugados como no conjugados. Los pocos datos que existen sobre la actividad de los metabolitos sugieren que no poseen la actividad farmacológica del compuesto precursor.

Eliminación:
En el ser humano prácticamente no se recupera metoxsaleno inalterado en la orina ni en las heces después de su administración oral. En los estudios realizados con fármaco marcado radiactivamente, la excreción urinaria media de radiactividad a las 48 horas de la administración de la dosis fue del 74%. La excreción biliar del metoxsaleno y sus metabolitos, según refleja la recuperación fecal, fue relativamente escasa, de un 14%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron efectos preclínicos sólo con exposiciones significativamente superiores a la exposición humana máxima, lo cual indica una escasa relevancia para el uso clínico, excepto por lo descrito en otras secciones *(ver la sección 4.4).*

No se observaron manifestaciones potenciales de toxicidad en un estudio de toxicidad por simulación de cuatro semanas con perros sometidos a fotoféresis extracorpórea, a 1-2 J/cm^2, en un total de ocho ocasiones, cuando se añadió UVADEX a la capa leucocitaria en concentraciones de 100 y 500 ng/ml.

Los estudios de toxicidad reproductiva en la rata han indicado que el metoxsaleno influye negativamente sobre el desarrollo fetal, la viabilidad y el desarrollo morfológico a dosis que provocaron toxicidad materna significativa.

Los estudios de fertilidad para evaluar la toxicidad reproductiva de UVADEX no se han realizado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El potencial de fototoxicidad ha sido exhaustivamente estudiado en modelos animales. Se han identificado manifestaciones de respuesta fototóxica en la piel y los ojos después de la administración oral y en el hígado después de la administración intraperitoneal. Los estudios en humanos han mostrado que no es probable que se produzcan respuestas fototóxicas, a menos que se produzcan exposiciones sistémicas de al menos 30 ng/ml. Puesto que las concentraciones de metoxsaleno en plasma tras la reinfusión del plasma enriquecido con leucocitos una vez concluida la fotoféresis extracorpórea están siempre por debajo del límite de detección (10 ng/ml), las conclusiones de los estudios con animales tienen una relevancia limitada en el contexto de uso de UVADEX.

Algunos estudios experimentales han indicado que el metoxsaleno puede aumentar la susceptibilidad a una carcinogenesis cutánea como resultado de la exposición a los rayos UV. Se ha demostrado que el metoxsaleno no fotoactivado induce mutaciones genéticas en bacterias y aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas en células de mamíferos cultivadas y se ha señalado que induce un aumento de tumores renales, subcutáneos y pulmonares en ratas macho después de su administración oral en dosis de 37,5 y 75 mg/kg/día (5 veces a la semana) durante un máximo de dos años.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol al 95%
Propilenglicol
Ácido acético glacial
Acetato sódico trihidrato
Cloruro sódico
Hidróxido sódico
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

UVADEX puede adsorberse en PVC y otros plásticos: para administrar este medicamento únicamente debe utilizarse el equipo para fotoféresis THERAKOS CELLEX suministrado con el instrumento. La adsorción típica de UVADEX en los plásticos del circuito de fotoactivación de la fotoféresis del instrumento durante un tratamiento con fotoféresis es de aproximadamente el 30%. Una vez introducido UVADEX en una jeringa de plástico debe inyectarse de inmediato en la bolsa de fotoactivación.

6.3. Periodo de validez

Tres años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml de solución en viales de vidrio ámbar (Tipo 1) con tapones laminados (goma de butilo laminada con película de polímero de fluorocarbono), precintados con tapas de aluminio levadizas. Tamaño del envase: 12 de 10 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

UVADEX no debe diluirse. El contenido del vial debe inyectarse en el sistema de fotoféresis THERAKOS CELLEX inmediatamente después de ser introducido en la jeringa. No inyectar directamente al paciente.

Antes de usar este producto debe consultarse el manual del usuario del sistema THERAKOS CELLEX.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe desecharse el UVADEX contenido en una jeringa de plástico durante más de una hora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Therakos Europe Ltd, Suite 1, Plaza 211, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 AP2D, Irlanda.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70858

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios