

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metoxaleno Macopharma 20 microgramos/ml solución para modificación de las fracciones sanguíneas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 20 microgramos de metoxaleno.

Una ampolla de 5 ml contiene 100 microgramos de metoxaleno.

Excipiente(s) con efecto conocido: 10,4 mg de etanol al 96%, 17,7 mg de sodio por ampolla.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para modificación de las fracciones sanguíneas libre de partículas visibles.

Solución transparente e incolora.

pH de 5,0 a 7,0.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Metoxaleno Macopharma en solución está indicada para adultos, para uso extracorporal, en el tratamiento paliativo del linfoma cutáneo de linfocitos T, en fase avanzada, en los pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

#### 4.2 Posología y forma de administración

No se debe inyectar Metoxaleno Macopharma directamente al paciente.

##### Posología

###### *Adultos*

Durante cada tratamiento de fotoaféresis con metoxaleno se calculará la dosis, en función del volumen de tratamiento, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen de tratamiento} \times 0,017 \text{ ml de metoxaleno en cada tratamiento}$$

Por ejemplo: Volumen de tratamiento = 240 ml  $\times$  0,017 = 4,1 ml de metoxaleno

###### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de metoxaleno en niños y adolescentes (menores de 18 años) para esta indicación.

###### *Disfunción hepática o renal*

No se ha evaluado clínicamente metoxaleno en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se deben vigilar con regularidad las enzimas hepáticas, antes del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.4).

##### Forma de administración

Uso extracorporal.

*Nota:*

Solo las personas con una formación especial deben realizar la fotoquimioterapia extracorpórea, y deben hacerlo en centros que dispongan del equipo adecuado para este tratamiento.

El tratamiento con psoraleno y radioterapia UV debe efectuarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada.

Deben seguirse estrictamente las instrucciones de trabajo para el procedimiento (según la empresa que fabrica el equipo en uso o las directrices recientes).

En el proceso de fotoaféresis se separan los componentes de la sangre completa. Los eritrocitos y el exceso de plasma se devuelven al paciente inmediatamente, mientras se recogen la capa leucoplaquetaria (sangre rica en leucocitos) y parte del plasma, se añade metoxaleno, se irradia con luz UV y se reinfunde al paciente.

Deben observarse las siguientes reglas básicas:

- El hematocrito de la fracción sanguínea separada no debe sobrepasar el 5%, a fin de no bloquear la exposición a la radiación UVA, disminuyendo así la eficacia del tratamiento.
- Antes de la irradiación con luz UVA (en la bolsa de radiación), a los leucocitos se les añade: heparina, solución salina isotónica y la cantidad prescrita de metoxaleno.
- Las cantidades recogidas para el tratamiento pueden variar (de 120 a 540 ml) en función del peso corporal, el volumen de sangre y la forma de tratamiento utilizada (método en línea o sin conexión).
- Durante la fotoactivación, la sangre enriquecida con leucocitos se irradia con luz UVA (1 a 2 J/cm<sup>2</sup>).
- Al final del ciclo de fotoactivación, se reinfunden las células fotoactivadas por vía intravenosa. La duración recomendada de la reinfusión es de 15 a 20 minutos.
- Se repite el ciclo de recolección de la capa leucoplaquetaria hasta seis veces, y la duración del procedimiento completo de fotoaféresis es de aproximadamente 3 a 4 horas.
- Durante el tratamiento se deben controlar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal.

#### Duración del tratamiento

Durante los tres primeros meses, se recomienda administrar el tratamiento en dos días consecutivos, cada 2 a 4 semanas. Después, se recomiendan ciclos de tratamiento de dos días, cada 3 o 4 semanas.

Se ha demostrado que las frecuencias de tratamiento más altas no mejoran el resultado del tratamiento.

En cuanto se logre la máxima respuesta al tratamiento, los intervalos entre ciclos deben ampliarse gradualmente hasta 4 a 8 semanas y después continuar, como tratamiento de mantenimiento, cada 8 semanas.

La duración del tratamiento de fotoaféresis debe ser, como mínimo, de 6 meses. En pacientes con una respuesta adecuada al tratamiento o cuya enfermedad pueda estabilizarse, permitiéndoles una buena calidad de vida, la fotoaféresis puede realizarse durante 2 años o más.

Las recomendaciones anteriores son una orientación general. Los ciclos terapéuticos pueden adaptarse individualmente al cuadro clínico concreto y a la respuesta del paciente. Ver también sección 6.6)

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos de psoraleno o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumor cutáneo maligno coexistente (por ejemplo, melanoma, carcinoma basocelular).
- Enfermedad fotosensible (por ejemplo, porfiria, lupus eritematoso sistémico o albinismo).

- Utilización en hombres y mujeres sexualmente activos y en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.6).
- Afaquia.
- Embarazo y lactancia.

Contraindicaciones de la fotoaféresis:

- Incapacidad para tolerar la pérdida transitoria de volumen (por ejemplo, debido a una enfermedad cardíaca grave, anemia grave, etc.).
- Esplenectomía previa.
- Trastorno de la coagulación.
- Recuento de leucocitos superior a 25.000/mm<sup>3</sup>.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Solo las personas con una formación especial deben realizar la fotoquimioterapia extracorpórea, y deben hacerlo en centros que dispongan del equipo adecuado para este tratamiento.

El tratamiento con psoraleno y radioterapia UV debe efectuarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada.

Debido a la posibilidad de que se produzcan daños oculares irreversibles como efecto adverso, el paciente debe estar plenamente informado de los riesgos de este tipo de tratamiento.

Sólo debe utilizarse metoxaleno *ex vivo* y debe añadirse directamente a los leucocitos separados. Si existe la posibilidad de se haya causado un daño a la sangre durante la intervención, sólo debe reinfundirse al paciente si no se ha producido hemólisis.

#### Hipotensión

En algunos pacientes puede producirse una hipotensión transitoria durante el tratamiento. En la mayoría de los pacientes, esta permanece asintomática y desaparece tras la reinfusión de la sangre. En ocasiones, se debe infundir solución salina estándar durante la fotoaféresis para estabilizar la tensión arterial. Los pacientes que toman regularmente antihipertensores deben retrasar la toma hasta el final de la fotoaféresis (ver sección 4.8).

#### Hipertrigliceridemia

La eficacia del procedimiento podría verse limitada en los pacientes con valores altos de triglicéridos en la sangre, porque los aparatos de fotoaféresis no pueden separar los glóbulos blancos de la sangre rica en grasa. Por lo tanto, los pacientes que van a recibir un tratamiento de fotoaféresis deben estar en ayunas antes de la administración y su concentración de triglicéridos debe ser inferior a 300mg/dl al comienzo del tratamiento.

#### Formación de cataratas

La exposición a grandes dosis de luz UVA provoca cataratas en los animales, un efecto potenciado por la administración por vía oral de metoxaleno. Como la concentración de metoxaleno en el cristalino humano es proporcional a la concentración sérica, esta será considerablemente inferior después del tratamiento *ex vivo* (con metoxaleno), en comparación con la concentración observada tras la administración por vía oral. No obstante, si el cristalino se expone a la luz UVA durante el tiempo en que el metoxaleno está presente en el cristalino, la acción fotoquímica puede dar lugar a la fijación irreversible de metoxaleno a los componentes proteicos y de ADN del cristalino. Por esta razón, deben protegerse los ojos de los pacientes de la luz UVA con gafas de sol envolventes y opacas a los rayos UVA durante el ciclo de tratamiento y durante las 24 horas siguientes (ver sección 4.8).

#### Efectos adversos en la piel

Después de la administración por vía oral de psoraleno (cuyas concentraciones séricas pueden ser superiores a 200 ng/ml), la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (incluso a través del cristal

de una ventana) puede provocar graves quemaduras y, a largo plazo, el "envejecimiento prematuro" de la piel.

El uso extracorporal de Metoxaleno Macopharma en solución se asocia a una exposición generalizada muy inferior al metoxaleno (más del 80% de las muestras de sangre tomadas 30 minutos después de la reinfusión de la capa leucoplaquetaria fotoactivada presentaban concentraciones de metoxaleno <10 ng/ml y la concentración media de metoxaleno en el plasma era de unos 25 ng/ml). Sin embargo, no se ha investigado sistemáticamente la magnitud de la fototoxicidad de estas concentraciones. Por lo tanto, como precaución, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar durante las 24 horas siguientes al tratamiento de fotoaféresis.

#### Insuficiencia hepática

Dado que la biotransformación hepática es necesaria para su excreción urinaria, es posible que una insuficiencia hepática pueda provocar una prolongación de la semivida de metoxaleno. Esto puede traducirse en una prolongación de la fotosensibilidad. Por lo tanto, cuando sea necesario, en los pacientes con enfermedades hepáticas, deben prolongarse las precauciones contra la exposición a la luz solar.

No se dispone de información específica sobre el uso de la fotoaféresis con metoxaleno en los pacientes con insuficiencia hepática.

#### Insuficiencia renal

Aunque algunos receptores de trasplantes renales, con una función renal deficiente, han recibido tratamiento con fotoaféresis, se dispone de poca información adicional sobre el uso de metoxaleno en los pacientes con insuficiencia renal. En los pocos receptores de trasplantes renales que se han sometido al tratamiento de fotoaféresis no se tomaron precauciones adicionales, como la reducción de la dosis o la prolongación de la protección contra la luz ultravioleta, y los tratamientos fueron eficaces y bien tolerados.

#### Información sobre determinados excipientes

Este medicamento contiene 10,4% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 10,4 mg/ampolla.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol): si se asume un volumen de tratamiento de 240 ml, el paciente está expuesto a 4,1 ml de metoxaleno y, por tanto, a 8,528 mg de alcohol (2,08 mg alcohol/ml). Con la administración extracorporal, la exposición sistémica se prevé que sea baja y que el efecto clínico no sea observable. Sin embargo, los médicos que lo prescriban deben conocer la posible interacción con otros medicamentos y se aconseja tener precaución en casos de enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Fenitoína*

La fenitoína puede inducir el metabolismo de los psoralenos. El fracaso del tratamiento con metoxaleno puede atribuirse a esta interacción si se administran simultáneamente.

#### *Tolbutamida*

El metoxaleno está muy unido a la albúmina sérica pero también puede ser desplazado, especialmente por la tolbutamida. El uso concomitante de metoxaleno y tolbutamida puede provocar una intensificación de la fotosensibilidad

#### *Citocromo P450*

El metoxaleno se metaboliza por medio del citocromo P450 (CYP1A2). Por lo tanto, es necesario tener precaución si se administran simultáneamente medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP1A2 (melatonina, xantinas como la cafeína, teofilina). La administración conjunta puede prolongar la semivida del metoxaleno y provocar una fotosensibilidad prolongada.

Aunque se ha demostrado que el metoxaleno es capaz tanto de inducir como de inhibir las enzimas hepáticas, en los seres humanos parece actuar principalmente como un potente inhibidor de los procesos metabólicos oxidativos microsómicos. Por lo tanto, es previsible que se produzcan interacciones entre el metoxaleno y otros medicamentos en cuyo metabolismo interviene el sistema del citocromo P450 (sobre todo el CYP1A2). Las tasas de depuración de la cafeína disminuyeron notablemente tras el tratamiento con metoxaleno. Se han identificado metabolitos conjugados y no conjugados, pero ninguno de ellos mostró una actividad farmacológicamente relevante.

#### *Agentes fotosensibilizantes*

También es necesario tener precaución en los pacientes que reciben simultáneamente citotóxicos u otros agentes fotosensibilizantes:

fluoroquinolonas, furosemida, retinoides, sulfonilureas, antralina, alquitrán de hulla, griseofulvina, ácido nalidíxico, sulfamidas, tetraciclinas, derivados de salicilanilina halogenados, tiazidas, fenotiazinas, azul de metileno, cloruro de tolonio, rosa de Bengala, naranja de metilo y anticoagulantes cumarínicos orales.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Medidas anticonceptivas en varones y mujeres:

Tanto los hombres como las mujeres tratadas con metoxaleno deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados, tanto durante como después del tratamiento con fotoaféresis.

En los varones y las mujeres, se deben continuar las medidas anticonceptivas durante 3 meses y 6 meses, respectivamente, después de finalizar el último ciclo de tratamiento de fotoaféresis.

### Embarazo

Hasta la fecha, no hay datos o estos son limitados, sobre el uso de metoxaleno en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el metoxaleno está contraindicado durante el embarazo.

Los datos preclínicos indican que el metoxaleno puede dañar al feto cuando se utiliza en animales preñadas.

### Lactancia

No se sabe si metoxaleno se excreta en la leche humana, por lo que está contraindicado durante la lactancia.

### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad.

Los datos preclínicos indican que la exposición a largo plazo, a dosis altas de psoralenos por vía oral, puede tener efectos negativos en la fertilidad masculina y femenina.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

A consecuencia de la forma especial de administración (uso extracorporal), puede producirse inestabilidad cardiovascular transitoria. Además, los pacientes deben llevar gafas de sol tras el tratamiento de fotoaféresis (ver sección 4.4). Por lo tanto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas inmediatamente después del tratamiento de fotoaféresis.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el uso extracorporal de metoxaleno fueron: reacciones fototóxicas, náuseas, vómitos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión. Durante el transcurso del tratamiento, la gravedad y la frecuencia de los efectos adversos pueden disminuir y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento.

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
Muy raras:	<1/10.000
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

<b>Frecuentes</b> (≥ 1/100 a < 1/10)	<b>Frecuencia no conocida</b> (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infecciones	
<b>Trastornos oculares</b>	
	Reacciones fototóxicas, por ej., formación de cataratas, coriorretinitis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipotensión Mareos	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas Vómitos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
	Reacciones fototóxicas, por ej., prurito o eritema, (ver sección 4.4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
	Fiebre (de 2 a 12 horas después del tratamiento puede presentarse febrícula)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Complicación del acceso venoso después de venopunciones repetidas	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar las 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 <https://www.notificaRAM.es>

#### 4.9 Sobredosis

Es muy poco probable una sobredosis peligrosa de metoxaleno extracorporal. Hasta la fecha no se conocen casos.

En caso de intoxicación oral, los síntomas más probables son náuseas, vómitos intensos y mareos.

En caso de sobredosis de metoxaleno, se debe mantener al paciente en una habitación oscura durante, al menos, 24 horas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos e inmunomoduladores, otros inmunoestimulantes. Código ATC: L03AX.

#### Mecanismo de acción

El metoxaleno es un agente fotosensibilizante. Aunque se ha empleado clínicamente la fotoquimioterapia durante muchos años, aún no se ha explicado por completo el mecanismo por el que el tratamiento es eficaz. La hipótesis general es que los procesos moleculares que conducen a la muerte celular apoptótica implican la intercalación del metoxaleno en la molécula de ADN de doble cadena dentro del núcleo. Los complejos ácido nucleico-furocumarina, que se forman en este proceso de intercalación, tienen fuerzas de enlace débiles, tales como las fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno y las fuerzas hidrófilas. Estas fuerzas de enlace se invierten fácilmente y en ausencia de fotoactivación, no tienen consecuencias farmacológicas. Sin embargo, al activarse por la absorción de la luz UVA, el metoxaleno se fija a las bases pirimidínicas del ácido nucleico (timina, citosina y uracilo) y forma enlaces cruzados covalentes entre las dos cadenas de ADN.

La reacción se produce en unos pocos microsegundos y al apagarse la radiación, el principio activo vuelve inmediatamente a su forma inerte.

Se ha investigado el mecanismo por el que actúa la fotoaféresis, observando ciertas proteínas que inducen la apoptosis (bcl-2 y fas). Se aislaron los linfocitos presentes en sangre periférica, inmediatamente antes y 24 horas después del tratamiento, y se tomó nota de las cifras de bcl-2 y fas, en comparación con un grupo control que no recibió tratamiento. Se demostró que la porción de proteínas fas era significativamente más alta después del tratamiento, mientras que la de bcl-2 permaneció inalterada. También se demostró que la fotoaféresis aumenta la porción de células apoptóticas en los linfocitos cultivados. Al parecer, estas células apoptóticas son absorbidas por las células dendríticas y se presentan como antígenos, lo que desencadena una respuesta inmunitaria específica, mediada por células, que se pone en marcha inmediatamente. No se ha explicado en detalle el mecanismo exacto.

#### Efectos farmacodinámicos

La formación de fotoaductos provoca la detención de la proliferación de los linfocitos y en un periodo de aproximadamente 72 horas, mueren. Este efecto agudo sobre el linfocito T es probablemente un efecto menor en lo que se refiere a la eficacia terapéutica. Cada vez hay más pruebas que sugieren que la fotoaféresis puede actuar como un inmunomodulador que aumenta la respuesta antitumoral generalizada.

#### Eficacia clínica y seguridad

41 pacientes con diversas enfermedades (linfoma de linfocitos T cutáneo [LLTC], enfermedad del injerto contra el huésped, esclerodermia) recibieron un total de 1.210 tratamientos de fotoaféresis. Los pacientes que padecían LLTC, con eritrodermia y competencia inmunitaria intacta, fueron los que respondieron más favorablemente, pero incluso el LLTC en estadio tumoral avanzado fue tratado con éxito.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Administración

Durante la fotoaféresis se separan los componentes de la sangre completa. Se reinfunden inmediatamente los eritrocitos y el exceso de plasma en el paciente, mientras que se recoge la capa leucocitaria (sangre rica en leucocitos) y parte del plasma; se tratan con metoxaleno, se exponen a la luz UVA (320 a 400 nm), y luego se reinyectan o reinfunden al paciente.

En una investigación llevada a cabo con 16 pacientes, se comparó la cantidad necesaria de metoxaleno para el uso extracorporal con la cantidad necesaria de metoxaleno, por vía oral, para alcanzar concentraciones parecidas del principio activo en la fracción leucocitaria. Se demostró que, para la técnica extracorporal, se empleó entre 1/250 y 1/500 de la cantidad por vía oral.

### Distribución y biotransformación

La semivida plasmática es de aproximadamente 2 horas.

El metoxaleno se metaboliza casi completamente en el hígado por hidroxilación y glucuronidación.

### Eliminación

Los metabolitos se eliminan predominantemente por vía renal. El 90% de la dosis administrada se encuentra en la orina después de 6 a 8 horas.

No se han efectuado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal, en pacientes de edad avanzada, ni en la población pediátrica.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

La administración crónica de 12 mg/kg diarios en ratones, durante 1 año, no ha producido efectos tóxicos. La administración crónica de 4 mg de metoxaleno por vía intraperitoneal, en combinación con luz ultravioleta (320 a 400 nm), ha provocado reacciones tóxicas en la piel y el hígado. Se han observado efectos oftalmotóxicos del metoxaleno en combinación con la luz UVA.

Se ha estudiado ampliamente el potencial de fototoxicidad en modelos animales. Se han identificado manifestaciones de reacciones fototóxicas en la piel y en los ojos, después de una dosis por vía oral y en el hígado, tras una dosis intraperitoneal. Los estudios llevados a cabo en seres humanos han demostrado que es poco probable que se produzcan respuestas fototóxicas, a menos que la exposición sistémica sea, al menos, de 30 ng/ml.

Unas dosis diarias de 15 a 150 mg/kg produjeron un deterioro, dependiente de la dosis, de la reproductividad en ratas. El crecimiento, la viabilidad y el desarrollo morfológico del feto se vieron afectados de manera negativa.

Los estudios experimentales han indicado que el metoxaleno puede aumentar la sensibilidad a la carcinogénesis de la piel, como resultado de la exposición a la luz ultravioleta. Se ha comunicado que el metoxaleno ha inducido un aumento de los tumores renales, subcutáneos y pulmonares en ratas macho, después su administración por vía oral, a dosis de 37,5 y 75 mg/kg por día, durante un máximo de dos años.

Se ha demostrado que el metoxaleno no fotoactivado induce mutaciones genéticas en bacterias, así como aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas, en células de mamíferos.

De acuerdo con su mecanismo de acción, no se puede descartar la posibilidad de que el metoxaleno tenga efectos teratógenos o embriotóxicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio.  
Etanol al 96%.  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

El PVC y otros materiales sintéticos pueden absorber el metoxaleno.  
Una vez que el metoxaleno en solución se extrae en una jeringa de plástico, debe inyectarse inmediatamente en la bolsa de fotoactivación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones de venoclisis.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Este medicamento se debe utilizar inmediatamente después de abierto.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio ámbar de 5 ml.  
Tamaño del envase: 50 ampollas

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El metoxaleno no se debe diluir.  
No se debe inyectar el contenido de la ampolla directamente en los pacientes. Ver también sección 4.2

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Maco Pharma  
Rue Lorthiois  
59420 Mouvaux  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Febrero 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09 2021