

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metoxaleno S.A.L.F. 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: 200 mg de etanol 96%, 17,2 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.

Solución transparente e incolora.

pH: de 4,00 a 5,00

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metoxaleno S.A.L.F. está indicado en adultos para uso extracorporal, en el tratamiento paliativo del linfoma cutáneo de células T (LCCT) en fase avanzada, en los pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Metoxaleno se utiliza junto con sistemas de fotoaféresis, de acuerdo con el manual de uso específico y el protocolo clínico.

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

La cantidad prescrita de metoxaleno se inyecta en la bolsa de recirculación antes de la fase de fotoactivación.

Forma de administración

Uso extracorporal.

El contenido de la ampolla no debe ser inyectado directamente en el paciente, ya que no hay estudios con inyección directa de metoxaleno en humanos.

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 que la capa leucocitaria (sangre

rica en leucocitos) y parte del plasma se recogen en la bolsa de fotoactivación. Aquí se añade metoxaleno, se irradia con luz UVA y se reinfunde todo en el paciente.

Principio general del procedimiento de fotoaféresis extracorporal:

- Debe determinarse el % del hematocrito de la fracción de sangre separada, ya que la contaminación por glóbulos rojos interfiere con el acceso de la luz UVA a los glóbulos blancos.
- Antes de la radiación con luz UVA (en la bolsa de fotoactivación), se añaden a los leucocitos anticoagulante, solución salina isotónica y la cantidad prescrita de metoxaleno.
- las cantidades recogidas para el tratamiento pueden variar en función del peso corporal, el volumen sanguíneo y la forma de tratamiento utilizada (método en línea o sin conexión);
- Durante la fotoactivación, la sangre enriquecida en leucocitos se irradia con luz UVA (1-2 J/cm²).
- Al final del ciclo de fotoactivación, las células fotoactivadas se reinfunden por goteo intravenoso. La duración recomendada de la reinfusión es de 20 minutos.
- El ciclo de recogida de la capa leucocitaria se repite hasta seis veces, y el procedimiento completo de fotoaféresis dura aproximadamente entre 1,5 y 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 dos días consecutivos, cada 2 a 4 semanas. Después, se recomiendan ciclos de tratamiento de dos días cada 3 a 4 semanas.

Se ha demostrado que las frecuencias de tratamiento más altas no llevan a mejores resultados en el tratamiento.

Tan pronto como se alcance la máxima respuesta al tratamiento, los intervalos deben ampliarse gradualmente a 4 a 8 semanas y después continuar como tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

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

Las recomendaciones anteriores son una guía general. Los ciclos terapéuticos pueden adaptarse individualmente al cuadro clínico concreto y a la respuesta del paciente.

Nota:

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

La terapia con psoraleno e irradiación UV debe realizarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada. Deben seguirse estrictamente las instrucciones de trabajo facilitadas por la empresa fabricante del sistema de fotoaféresis y/o las directrices recientes sobre el procedimiento.

Población pediátrica (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de metoxaleno en niños y adolescentes para esta indicación.

Insuficiencia 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 y durante el tratamiento (ver sección 4.4).

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 o carcinoma de células escamosas).
- Enfermedad fotosensible (por ejemplo, porfiria, lupus eritematoso sistémico o albinismo).
- Uso por hombres sexualmente activos y mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.6).
- Afaquia.
- Embarazo y lactancia.

Contraindicaciones en el procedimiento de fotoaféresis:

- Incapacidad para tolerar la pérdida transitoria de volumen sanguíneo (por ejemplo, debido a una enfermedad cardíaca grave, anemia grave, etc.).
- Esplenectomía previa.
- Trastornos de la coagulación (por ejemplo, antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina).
- Recuento de leucocitos superior a 25.000/mm³.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La fotoquimioterapia extracorporea debe ser realizada únicamente por personas con formación especial y en instituciones que dispongan del equipo adecuado para este tratamiento.

La terapia con psoraleno e irradiación UV debe realizarse bajo la supervisión constante de un médico con la formación adecuada.

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

Metoxaleno debe utilizarse únicamente *ex vivo* y debe añadirse directamente a los leucocitos separados. Si existe la posibilidad de que la sangre se haya dañado durante la intervención, solo debe reinfundirse en el paciente si no se ha producido hemólisis.

Precauciones anticonceptivas

Tanto los hombres como las mujeres que estén en tratamiento con metoxaleno deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas tanto durante como después de finalizar la terapia de fotoaféresis.

Hipotensión

La hipotensión transitoria puede ocurrir en algunos pacientes durante la terapia. En la mayoría de los pacientes permanece asintomática y desaparece después de la reinfusión de la sangre. En ocasiones, debe infundirse solución salina normal durante la fotoaféresis para estabilizar la presión arterial. Los pacientes que toman antihipertensivos de forma habitual deben esperar hasta el final del procedimiento de fotoaféresis para volver a tomarlos (ver sección 4.8).

Hipertrigliceridemia

En pacientes con niveles elevados de triglicéridos en sangre, la eficacia del procedimiento puede ser limitada porque los instrumentos de fotoaféresis no pueden separar los glóbulos blancos de la sangre rica en grasas. Por lo tanto, los pacientes a punto de recibir el tratamiento de fotoaféresis deben estar en ayunas antes de la terapia; su nivel de triglicéridos debe ser inferior a 300 mg/dl al inicio del tratamiento.

Formación de cataratas

La exposición a dosis elevadas de luz UVA provoca cataratas en los animales, efecto que se potencia con la administración oral de metoxaleno. Puesto que la concentración de metoxaleno en el cristalino humano es proporcional a su nivel en el suero, la concentración tras un tratamiento con metoxaleno *ex vivo* será sustancialmente menor que la observada tras su administración oral. No obstante, si el cristalino se expone a la luz UVA durante el tiempo en que metoxaleno está presente en el cristalino, la acción fotoquímica puede dar lugar a la unión irreversible del metoxaleno a los componentes proteicos y del ADN del cristalino. Por esta razón, el paciente debe tener los ojos protegidos de la luz UVA con unas gafas de sol envolventes y opacas que impidan el paso de los rayos UVA durante el ciclo del tratamiento y durante las 24 horas siguientes (ver sección 4.8).

Efectos adversos en la piel

Después la administración por vía oral de psoraleno (cuyas concentraciones séricas del fármaco pueden superar los 200 ng/ml), la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (incluso a través de un cristal) puede provocar quemaduras graves y, a largo plazo, “envejecimiento prematuro” de la piel.

El uso extracorporal de metoxaleno está asociado a una exposición sistémica mucho más baja al metoxaleno. Sin embargo, no se ha investigado sistemáticamente el grado de fototoxicidad derivado de estos niveles. Por lo tanto, como precaución, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar durante las 24 horas siguientes al tratamiento con fotoaféresis.

La terapia puede conllevar un mayor riesgo de cáncer de piel (células basales, melanoma y células escamosas); este riesgo puede aumentar con la piel clara o la exposición previa a tratamientos prolongados con alquitrán y UVB, radiaciones ionizantes o arsénico.

Insuficiencia hepática

No se dispone de información específica sobre el uso de fotoaféresis con metoxaleno en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la biotransformación hepática es necesaria para la excreción urinaria del fármaco, es posible que una insuficiencia hepática pueda provocar una prolongación de la semivida del metoxaleno. Esto puede traducirse en una prolongación de la fotosensibilidad. Por lo tanto, en pacientes con enfermedades hepáticas, las precauciones frente a la exposición a la luz solar deben prolongarse cuanto sea necesario.

Insuficiencia renal

Aunque algunos receptores de trasplante renales, con función renal deficiente han recibido tratamiento con fotoaféresis, se dispone de poca información adicional sobre el uso de metoxaleno en pacientes con insuficiencia renal. En los pocos receptores de trasplante renal sometidos al tratamiento por fotoaféresis no se tomó ninguna precaución adicional, como reducción de la dosis o prolongación de la protección de la luz UV, y los procedimientos resultaron bien tolerados y eficaces.

Información sobre determinados excipientes

Este medicamento contiene un 5% de etanol (alcohol), es decir, hasta 162 mg por un volumen de tratamiento supuesto de 240 ml (4,1 ml de Metoxaleno S.A.L.F.). La cantidad en volumen de este medicamento es equivalente a 4 ml de cerveza o 1,6 ml de vino. Con la administración extracorporal se

espera que la exposición sistémica sea baja y el efecto clínico no ha sido evidente, 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 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro; esto es esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 17,2 mg de sodio por ampolla (5 ml), equivalente al 0,86% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

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 concomitantemente.

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 a través del citocromo P450 (CYP1A2). Por lo tanto, se requiere precaución si se administran concomitantemente medicamentos que son metabolizados predominantemente por el CYP1A2 (melatonina, xantinas como cafeína, teofilina). La coadministración 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 seres humanos parece actuar principalmente como un potente inhibidor de los procesos metabólicos oxidativos microsomales. Por lo tanto, es de esperar que se produzcan interacciones entre metoxaleno y otros medicamentos en cuyo metabolismo interviene el sistema del citocromo P450 (particularmente CYP1A2). Las tasas de eliminación de cafeína se redujeron notablemente después del tratamiento con metoxaleno. Se han identificado metabolitos tanto conjugados como no conjugados, pero ninguno de ellos mostró actividad farmacológicamente relevante.

Agentes fotosensibilizantes

También se requiere precaución en los pacientes que reciben citotóxicos u otros agentes fotosensibilizantes concomitantemente: fluoroquinolonas, furosemida, retinoides, sulfonilureas, antralina, alquitrán de hulla, griseofulvina, ácido nalidíxico, sulfonamidas, tetraciclinas, derivados halogenados de salicilánilida, tiazidas, fenotiazinas, azul de metileno, cloruro de tlonio, rosa de Bengala, naranja de metilo y anticoagulantes orales de cumarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Tanto los hombres como las mujeres que estén en tratamiento con metoxaleno deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas tanto durante como después de finalizar la terapia de fotoaféresis.

Embarazo

Hasta la fecha, no hay datos o éstos son limitados, sobre el uso de metoxaleno en mujeres embarazadas. Los datos preclínicos indican que metoxaleno puede dañar al feto cuando se usa en animales preñadas.

Por lo tanto, metoxaleno está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si metoxaleno se excreta en la leche materna, por lo tanto, metoxaleno 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

Debido a la posibilidad de inestabilidad cardiovascular transitoria y a la recomendación de que tras la fotoaféresis los pacientes lleven gafas de sol, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas inmediatamente después del tratamiento de fotoaféresis.

4.8. Reacciones adversas

Durante el curso de la terapia, los pacientes experimentaron eventos adversos leves y transitorios con el uso extracorporal de metoxaleno, la frecuencia de las reacciones adversas puede disminuir y generalmente no requieren la interrupción de la terapia.

Los eventos adversos asociados a la administración extracorporal de metoxaleno son los siguientes:

Las frecuencias utilizadas en el cuadro de abajo son las siguientes:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Reacciones fototóxicas, por ejemplo, formación de cataratas, coriorretinitis (ver sección 4.4).
Sistema nervioso central	Frecuencia no conocida	Depresión, mareos, dolor de cabeza, insomnio, malestar, nerviosismo, vértigo.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión Edema
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Reacciones fototóxicas, por ejemplo, prurito o eritema (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Fiebre (de 1 a 12 horas después del tratamiento puede aparecer fiebre de bajo grado)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Frecuentes	Complicación del acceso venoso después de venopunción repetida
--	------------	--

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 nacional Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis peligrosa de metoxaleno extracorporal es muy poco probable; hasta la fecha, no se conocen casos.

Se ha notificado toxicidad aguda del metoxaleno tras una única administración oral de 850 mg. La toxicidad era muy baja. El paciente experimentó náuseas, vómitos y mareos intensos.

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 y agentes inmunomoduladores, otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX

Mecanismo de acción

El metoxaleno pertenece a una familia de compuestos fotoactivados (derivados de la furocumarina), que pueden inhibir la síntesis de ADN y ARN mediante la formación de aductos de timina monofuncionales o bifuncionales, mutaciones genéticas o intercambios de cromátidas hermanas. El entrecruzamiento formado entre las cadenas de ADN provoca la interrupción de la división celular, así como daños oxidativos en los orgánulos citoplasmáticos y las membranas celulares. Estos fármacos solo son activos si el tejido que contiene el compuesto de psoraleno se expone a los rayos ultravioleta A (UVA).

La suposición 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 de ácido nucleico-furocumarina formados en este proceso de intercalación implican fuerzas de unión débiles tales como las fuerzas de Van der Waals, el enlace de hidrógeno y las fuerzas hidrófilas. Estas fuerzas de unión son fácilmente reversibles y, en ausencia de fotoactivación, carecen de consecuencia farmacológica. Sin embargo, al activarse por absorción de luz UVA, metoxaleno se une 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 pocos microsegundos, y cuando la radiación se apaga, el principio activo vuelve a su forma inerte inmediatamente.

A pesar del uso seguro y eficaz de la fotoaféresis, el mecanismo de acción preciso continúa siendo explorado. Existen pruebas fehacientes de que la fotoaféresis induce una respuesta inmunomediada frente al clon de células T malignas. La observación temprana de que podían inducirse respuestas cutáneas y hematológicas significativas mediante la exposición mensual de menos del 10% de la sangre periférica a los rayos UVA y al metoxaleno llevó a afirmar que la fotoaféresis extracorporal debía ser un procedimiento inmunomodulador.

El mecanismo de acción propuesto implica los siguientes procesos: (1) la inducción de la apoptosis de las células T malignas, (2) la conversión de los monocitos circulantes en células dendríticas (CD)

inmaduras, (3) la presentación de las CD cargadas de tumor a las células T citotóxicas, y (4) la expansión de una población de células T citotóxicas contra el clon de células T malignas.

Efectos farmacodinámicos

La formación de fotoaductos da lugar a la detención proliferativa de los linfocitos y, durante un periodo de aproximadamente 72 horas, mueren. Este efecto agudo sobre la célula T es probablemente un efecto menor con respecto a la eficacia terapéutica. Existe un cuerpo cada vez más grande de evidencia que sugiere que la fotoaféresis puede actuar como un inmunomodulador que conduce al aumento de las respuestas antitumorales sistémicas.

La fotoquimioterapia (fotoaféresis) extracorporal combina la fototerapia con la leucoféresis y se basa en el efecto dañino para el ADN de la luz combinada con metoxaleno fotoactivado sobre los linfocitos T patógenos.

Eficacia clínica y seguridad

Un estudio evaluó la seguridad y eficacia de la fotoaféresis extracorporal en pacientes con LCCT en diferentes estadios: 17 pacientes, 3 con eritrodermia y 14 con placas o estadios tumorales. Los pacientes fueron tratados predominantemente con fotoaféresis extracorporal (FEC) sola; solo unos pocos pacientes recibieron terapia concomitante. Se lograron respuestas parciales no solo en pacientes con LCCT temprano (estadio Ib), sino también en aquellos con tumores muy avanzados (estadio IVa). Tras 6 meses de tratamiento, los pacientes con respuesta parcial mostraron un aumento del número de células NK en su sangre periférica ($P < 0,01$). En conjunto, estos resultados indicaron que la fotoaféresis extracorporal es un régimen seguro y eficaz para el tratamiento de todos los estadios de LCCT.

Se realizó un estudio abierto de un solo brazo para evaluar la eficacia de la fotoaféresis en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de células T (LCCT).

En el estudio, 51 pacientes fueron tratados con metoxaleno junto con un sistema de fotoaféresis, el 33% informó de una respuesta clínica adecuada, 15 de las 17 respuestas se observaron en los seis meses siguientes al tratamiento.

En los estudios clínicos de fotoaféresis extracorporal (FEC) se utilizaron puntuaciones cutáneas globales para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento. Una reducción del 25% en la puntuación cutánea mantenida durante cuatro semanas consecutivas se consideró una respuesta satisfactoria al tratamiento de fotoaféresis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Administración

La fotoaféresis extracorporal es un proceso en el que se exponen células mononucleares de sangre periférica extracorporal a radiación UVA en presencia de metoxaleno. Los linfocitos tratados se devuelven al paciente sometidos a apoptosis durante 48-72 horas. En una investigación llevada a cabo en 16 pacientes, se comparó la cantidad de metoxaleno requerida para uso extracorporal con la cantidad de metoxaleno oral requerida para lograr niveles similares de principio activo en la fracción leucocitaria. Se demostró que para el procedimiento extracorporal se utilizaron entre 1/250 y 1/500 de la cantidad oral.

En un estudio clínico, se midió el nivel de metoxaleno en plasma 30 minutos después de la reinfusión de las células fotoactivadas, la concentración fue inferior a 10 ng/ml en el 82% de las 754 muestras medidas con un nivel plasmático medio de aproximadamente 25 ng/ml.

Distribución

Durante la fotoaféresis extracorporal, la captación celular de metoxaleno demostró que el equilibrio entre las células y el plasma se alcanza en 2 minutos.

Tras la aplicación tópica, el metoxaleno penetra rápidamente en la epidermis y la dermis, y las elevadas concentraciones alcanzadas permanecen constantes durante un periodo de 16 h. El volumen de distribución relativo oscila entre 1 y 9 L/kg. En los estudios realizados en el hombre, se observó que

entre el 88% y el 91% del metoxaleno radiactivo administrado por vía oral se unía a las proteínas. Esto es válido para un intervalo de concentración de 50-2000 ng equivalentes de metoxaleno/ml de plasma. Estas concentraciones se obtuvieron tras la dosificación terapéutica.

Biotransformación

El metoxaleno tiene una vida media sérica de 1 hora, pero la piel permanece sensible a la luz durante 8-12 horas. El fármaco tiene un aclaramiento metabólico intrínseco elevado pero variable y se metaboliza casi por completo.

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

Eliminación

El metoxaleno se metaboliza ampliamente y no se excreta ningún fármaco inalterado en la orina. La semivida de eliminación sérica es del orden de 0,5 a 2 horas.

Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina en 8 h. Otros autores informaron de una eliminación del 90% en el hombre durante un período de 12 h.

No se han realizado 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 efectos preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

El metoxaleno se ha estudiado en ratones por diferentes vías de administración, incluida la aplicación cutánea o la inyección intraperitoneal en combinación con la exposición a UVA.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo, se administraron a conejas preñadas dosis por sonda de 40, 80 ó 105 mg/kg/día de metoxaleno en los días de gestación 6-19. Los resultados indican que el LOAEL para la toxicidad materna inducida por metoxaleno fue de 80 mg/kg/día. El NOAEL de toxicidad para el desarrollo fue superior o igual a 105 mg/kg. Por lo tanto, el metoxaleno, a dosis que causan una toxicidad materna menor, no afecta al crecimiento, la viabilidad o el desarrollo morfológico del feto.

La más baja de estas dosis, 80 mg/kg/día, es más de 4.000 veces superior a una dosis única de metoxaleno sobre una base de mg/m².

Se ha demostrado que el metoxaleno es un mutágeno en *Salmonella*, y en estudios de carcinogenicidad en roedores se ha demostrado que los resultados positivos en *Salmonella* se correlacionan con la presencia de tumores en ratas.

En pruebas de mutagenicidad bacteriana, el metoxaleno produjo una respuesta positiva en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* en presencia de S9.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Propilenglicol

Cloruro de sodio

Acetato sódico trihidrato

Etanol 96%

Ácido acético glacial

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El metoxaleno puede adsorberse en PVC y otros materiales sintéticos.

Una vez extraída la solución de este medicamento en una jeringa de plástico, debe inyectarse inmediatamente en la bolsa de fotoactivación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con soluciones para perfusión.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio ámbar (tipo I), 5 ml

Tamaño de los envases: envases de 5 ampollas

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento no debe diluirse.

El contenido de la ampolla debe inyectarse en el sistema de fotoaféresis inmediatamente después de ser aspirado con una jeringa.

El contenido de la ampolla no debe inyectarse directamente en los pacientes.

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

S.A.L.F. S.P.A. Laboratorio Farmacológico

Via Marconi, 2

24069 Cenate Sotto (BG),

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

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/>)