

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

METHOXSALEN Maco Pharma 20 mikrogramů/ml roztok pro úpravu krevní frakce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje methoxsalenum 20 mikrogramů.

Jedna ampulka o objemu 5 ml obsahuje methoxsalenum 100 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: 10,4 mg ethanolu 96 % (V/V), 17,7 mg sodíku v jedné ampulce.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro úpravu krevní frakce bez viditelných částic

Čirý, bezbarvý roztok

pH 5,0 až 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Roztok METHOXSALEN Maco Pharma je indikován k mimotělnímu použití u dospělých při paliativní léčbě pokročilého stadia kožního T-buněčného lymfomu u pacientů, kteří neodpovídali na jiné způsoby léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

METHOXSALEN Maco Pharma nesmí být podáván injekčně přímo do těla pacienta

Dávkování

Dospělí

Během každé fotoferézní léčby s použitím methoxsalenu se dávkování vypočte na základě léčebného objemu podle následujícího vzorce:

Léčebný objem x 0,017 ml přípravku Methoxsalen na každou léčbu

Například: Léčebný objem = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml přípravku Methoxsalen

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Methoxsalen u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let) nabyla pro tuto indikaci stanovena.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Přípravek Methoxsalen nebyl klinicky hodnocen u pacientů trpících poruchou funkce ledvin či jater. Před a během léčby je třeba pravidelně monitorovat hladinu jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Způsob podání

Mimotělní použití.

Poznámka:

Mimotělní fotochemoterapie smí být prováděna pouze speciálně vyškolenými osobami a ve zdravotnických zařízeních disponujících vhodným vybavením pro takovou léčbu.

Léčba psoralenem a UV zářením má probíhat pod stálým dohledem lékaře s příslušným zaškolením.

Je nutné přísně dodržovat pracovní pokyny pro danou proceduru (uváděné společností vyrábějící používané zařízení a/nebo na základě aktuálních doporučení).

V rámci procesu fotoferézy jsou separovány složky plné krve. Erytrocyty a přebytečná plazma se okamžitě vrací pacientovi, zatímco buffy coat (krev obohacená leukocyty) a část plazmy jsou odebrány, je přidán přípravek Methoxsalen, provede se ozáření UV světlem a poté je provedeno zpětné infuzní podání do těla pacienta.

Je třeba dodržovat následující základní pravidla:

- Hematokrit oddělené frakce krve by neměl překročit 5 %, aby nedocházelo k blokování expozice UVA záření a v důsledku toho snížení účinnosti léčby.
- Před ozařováním UVA světlem (v ozařovacím vaku) se k leukocytům přidá heparin, izotonický fyziologický roztok a předepsané množství přípravku Methoxsalen.
- Množství odebraná pro účely léčby se mohou lišit (od 120 do 540 ml) v závislosti na tělesné hmotnosti, objemu krve a použitém způsobu léčby (on-line nebo off-line technika).
- V průběhu fotoaktivace je krev obohacená leukocyty ozařována UVA světlem (1 až 2 J/cm²).
- Na konci cyklu fotoaktivace jsou fotoaktivované buňky zpětně podány formou intravenózní infuze. Doporučená délka trvání zpětného infuzního podání je 15 až 20 minut.
- Cyklus odběru vrstvy buffy coat se opakuje maximálně šestkrát a kompletní fotoferéza trvá přibližně 3 až 4 hodiny.
- V průběhu léčby je třeba monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci a tělesnou teplotu.

Délka trvání léčby

Během prvních tří měsíců se doporučuje provádět léčbu ve dvou po sobě jdoucích dnech každé 2 až 4 týdny. Poté se doporučují dvoudenní léčebné cykly každé 3 až 4 týdny.

Bylo prokázáno, že vyšší četnost léčby nevede k lepší léčebným výsledkům.

Jakmile je dosaženo maximální léčebné odpovědi, intervaly mají být postupně prodlužovány na 4 až 8 týdnů, a poté se má pokračovat s udržovací léčbou každých 8 týdnů.

Délka trvání léčby prostřednictvím fotoferézy má být minimálně 6 měsíců. U pacientů s dobrou reakcí na léčbu nebo u nichž lze onemocnění stabilizovat a umožnit jim tak dobrou kvalitu života, lze provádět fotoferézu po dobu 2 let nebo déle.

Výše uvedená doporučení slouží jako obecné vodítko. Léčebné cykly mohou být individuálně upraveny na základě konkrétního klinického obrazu a odpovědi pacienta. Viz také bod 6.6

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné sloučeniny psoralenu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Koexistující maligní nádor kůže (např. melanom, basaliom)
- Fotodermatitida (např. porfyrie, systémový lupus erythematosus nebo albinismus)
- Použití u sexuálně aktivních mužů a žen ve fertilním věku, pokud není během léčby používána adekvátní metoda antikoncepce (viz bod 4.6)
- Afakie

- Těhotenství a kojení

Kontraindikace fotoferézy

- Neschopnost tolerovat přechodné snížení objemu krve (např. z důvodu závažného srdečního onemocnění, těžké anémie atd.)
- Splenektomie v anamnéze
- Porucha srážlivosti krve
- Počet leukocytů převyšující 25 000/mm³.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mimotělní fotochemoterapie smí být prováděna pouze speciálně vyškolenými osobami a ve zdravotnických zařízeních disponujících vhodným vybavením pro takovouto léčbu.

Léčba psoralenem a UV zářením má probíhat pod stálým dohledem lékaře s příslušným zaškolením.

Vzhledem k možnosti nežádoucího účinku v podobě nevratného poškození očí má lékař pacienta plně informovat o rizicích, které s sebou tato léčba nese.

Přípravek Methoxsalen se používá výhradně ex vivo a přidává se přímo k odděleným leukocytům. Pokud existuje riziko poškození krve v průběhu procedury, lze provést zpětnou infuzi krve do organismu pacienta pouze tehdy, pokud nedošlo k hemolýze.

Hypotenze

V průběhu léčby se u některých pacientů může projevit přechodná hypotenze. U většiny pacientů zůstává bez příznaků a odezní po zpětné infuzi krve. V průběhu fotoferézy je v některých případech nutné podat pro účely stabilizace krevního tlaku infuzi fyziologického roztoku. Pacienti pravidelně užívající antihypertenziva by je měli užít až po skončení léčby fotoferézou. (viz bod 4.8).

Hypertriglyceridemie

U pacientů se zvýšenými hladinami triglyceridů v krvi může být účinnost procedury omezena, protože přístroje pro fotoferézu nemohou oddělit bílé krvinky od krve bohaté na tuky. Pacienti, kteří se chystají podstoupit léčbu fotoferézou by se k ní měli dostavit nalačno – jejich hladina triglyceridů má být na začátku léčby nižší než 300 mg/dl.

Kataraktogenní účinek:

Expozice velkým dávkám záření UVA způsobuje u zvířat katarakty, přičemž účinek je zesílen perorálním podáváním látky methoxsalen. Vzhledem k tomu, že koncentrace látky methoxsalen v lidské čočce je přímo úměrná hladině v séru, bude koncentrace po léčbě látkou methoxsalen (přípravkem Methoxsalen) ex vivo výrazně nižší ve srovnání s koncentracemi pozorovanými při perorálním podání. Pokud je ovšem čočka vystavena záření UVA v době, kdy je v ní přítomen methoxsalen, může fotochemický účinek vyvolat ireverzibilní navázání látky methoxsalen na proteiny a komponenty DNA čočky. Z tohoto důvodu je třeba chránit oči pacienta v průběhu léčebného cyklu a během následujících 24 hodin před zářením UVA wrap-around slunečními brýlemi, které nepropouštějí záření UVA (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky na kůži:

Po perorálním podání látky psoralen, kde by mohly koncentrace v séru překročit 200 ng/ml, může expozice slunečnímu nebo ultrafialovému záření (a to i přes okenní sklo) vyvolat těžké popáleniny a (v dlouhodobém měřítku) „předčasné stárnutí“ kůže.

Mimotělní použití roztoku METTHOXSALEN Maco Pharma je spojeno s mnohem nižší systémovou expozicí látky methoxsalen (u více než 80 % krevních vzorků, které byly odebrány 30 minut po zpětné infuzi fotoaktivované vrstvy buffy coat, byla hladina látky methoxsalen <10 ng/ml a střední koncentrace látky methoxsalen v plazmě dosahovala přibližně 25 ng/ml). Úroveň fototoxicity při těchto hladinách však nebyla zkoumána systematicky. Z bezpečnostních důvodů by se tedy pacienti měli po dobu 24 hodin po léčbě fotoferézou vyhnout expozici slunečnímu záření.

Porucha funkce jater:

Vzhledem k tomu, že pro vylučování moči je nezbytná biotransformace v játrech, je možné, že porucha funkce jater bude mít za následek prodloužení poločasu látky methoxsalen. To může vést k prodloužení fotosenzitivity. U pacientů s onemocněním jater je tedy třeba v případě potřeby prodloužit bezpečnostní opatření proti expozici slunečnímu záření.

O použití fotoferézy s přípravkem Methoxsalen u pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné specifické informace.

Porucha funkce ledvin:

Ačkoliv bylo fotoferézou léčeno několik pacientů postižených nedostatečnou funkcí ledvin, je k dispozici jen málo doplňujících informací k užívání látky methoxsalen u pacientů s poruchou funkce ledvin. U těchto několika pacientů s transplantovanou ledvinou, kteří se podrobili léčbě fotoferézou, nebyla přijata žádná zvláštní bezpečnostní opatření, jako je snížení dávky nebo prodloužená ochrana proti UV záření, a zákrok byl dobře snášen a byl účinný.

Informace o určitých pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství 96% etanolu (alkohol): Při předpokládaném léčebném objemu 240 ml je pacient vystaven 4,1 ml přípravku Methoxsalen, a tedy 8,528 mg 96% ethanolu (2,08 mg 96% etanolu na ml).

Tento léčivý přípravek obsahuje 9,984 mg alkoholu (96% etanol) v jedné ampulce. Množství v jedné ampulce (5 ml) tohoto léčivého přípravku je srovnatelné nebo nižší než v 0,25 ml piva nebo 0,1 ml vína. Při mimotělním podání se předpokládá nízká systémová expozice a dosud nebyly pozorovány klinické účinky. Předepisující lékař však má brát v úvahu možné interakce s jinými léčivými přípravky. Zvláštní opatrnost se doporučuje při onemocnění jater, alkoholismu, epilepsii, poranění mozku nebo onemocnění mozku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na mililitr, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35,4 mg sodíku ve dvou ampulkách (10 ml), což odpovídá 1,77 % maximální denní dávky pro dospělého doporučené WHO, která činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenytoin

Fenytoin může indukovat metabolismus psoralenů. Pokud jsou podávány současně, lze selhání léčby látkou methoxsalen přičíst této interakci.

Tolbutamid

Methoxsalen se silně váže na sérový albumin, ale může být také vytěsněn, a to zejména tolbutamidem. Současné podávání látek methoxsalen a tolbutamid může mít za následek zvýšenou fotosenzitivitu.

Cytochrom P450

Methoxsalen je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 (CYP1A2). Je tedy nutná opatrnost v případě, pokud jsou současně podávány léčivé přípravky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 (melatonin, xanthiny – například kofein nebo theofylin). Současné podávání může prodloužit poločas látky methoxsalen a mít za následek prodlouženou fotosenzitivitu.

Ačkoliv se prokázalo, že methoxsalen může způsobovat indukci i inhibici jaterních enzymů, u člověka zřejmě působí primárně jako silný inhibitor mikrosomálních oxidačních metabolických procesů. Proto se dá předpokládat, že bude docházet k interakcím mezi látkou methoxsalen a jinými léčivými přípravky, jejichž metabolismus zahrnuje jaterní enzymový komplex cytochromu P450 (zejména CYP1A2). Po léčbě látkou methoxsalen se výrazně snížila rychlost clearance kofeinu. Byly identifikovány jak konjugované, tak nekonjugované metabolity, ale žádné z nich nevykazovaly farmakologicky relevantní aktivitu.

Fotosenzibilizující látky

Opatrnosti je třeba dbát rovněž u pacientů současně užívajících cytotoxické nebo jiné fotosenzibilizující látky:

Fluorochinolony, furosemid, retinoidy, deriváty sulfonamidy, anthralin, kamenouhelný dehet, griseofulvin, kyselina nalidixová, sulfonamidy, tetracykliny, halogenované deriváty salicylanilidu, thiazidy, fenothiaziny, methylenová modř, tolonium chlorid, bengálská červeň, methyloranž, perorální kumarinová antikoagulancia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen:

Muži i ženy, kteří se léčí přípravkem Methoxsalen, musí v průběhu terapie fotoferézou používat vhodné antikoncepční metody.

U mužů a žen je třeba pokračovat v používání antikoncepce po dobu 3 respektive 6 měsíců po dokončení posledního cyklu terapie fotoferézou.

Těhotenství

Dosud nejsou k dispozici žádné nebo pouze omezené údaje o použití látky methoxsalen u těhotných žen. Z toho důvodu je methoxsalen v průběhu těhotenství kontraindikován.

Předklinické údaje naznačují, že methoxsalen pravděpodobně může při použití u březích zvířat poškodit plod.

Kojení

Není známo, zda se methoxsalen vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto je během kojení kontraindikován.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility.

Předklinické údaje naznačují, že dlouhodobá expozice perorálně podávaným psoralenům ve vysokých dávkách může mít negativní vliv na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V důsledku speciálního způsobu podání (mimotělní podání) může dojít k dočasné kardiovaskulární nestabilitě. Pacienti navíc mají po léčbě fotoferézou nosit sluneční brýle (viz bod 4.4). Pacienti tedy nemají bezprostředně po fotoferéze řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při mimotělním užívání látky methoxsalen byly fototoxické reakce, nauzea, zvracení, městnavé srdeční selhání a hypotenze. V průběhu léčby může závažnost a četnost nežádoucích účinků klesat a obvykle není zapotřebí přerušit léčbu.

Velmi časté: $\geq 1/10$
Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Velmi vzácné: $< 1/10\,000$
Není známo: Četnost nelze z dostupných údajů určit.

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)
Infekce a infestace	

Infekce	
Oční poruchy	
	Fototoxické reakce, např. tvorba šedého zákalu, chorioretinitida (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	
Hypotenze Točení hlavy	
Gastrointestinální poruchy	
Nauzea Zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
	Fototoxické reakce, např. svědění nebo erytém (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
	Horečka (za 2 až 12 hodin po léčbě se může objevit mírná horečka)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Komplikace spojené s cévním přístupem po opakované venepunkci	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebezpečné předávkování při mimotělním podání látky methoxsalen je vysoce nepravděpodobné – dosud nejsou známy žádné případy.

Při perorální intoxikaci jsou nejpravděpodobnějšími příznaky nauzea, silné zvracení a točení hlavy.

V případě předávkování látkou methoxsalen je třeba pacienta udržovat v temné místnosti minimálně po dobu 24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické a imunomodulační látky, jiná imunostimulační činidla, kód ATC: L03AX

Mechanismus účinku

Methoxsalen je fotosenzibilizující látka. Ačkoliv se fotochemoterapie klinicky používá již řadu let, mechanismus účinku této léčby nebyl doposud plně objasněn. Obecně se má za to, že molekulární procesy, které vedou k apoptóze buněk, zahrnují interkalaci látky methoxsalen do dvouřetězcové molekuly DNA v jádře. Komplexy nukleová kyselina – furokumarin, které se vytvářejí v tomto procesu interkalace, obsahují slabé vazebné síly, jako jsou Van der Waalsovy síly, vodíkové můstky a hydrofilní síly. Vytvoření těchto vazebných sil lze snadno zvrátit a v nepřítomnosti fotoaktivace nemají farmakologické následky. Po aktivaci absorpcí záření UVA se však methoxsalen váže na pyrimidinové báze nukleové kyseliny (thymin, cytosin a uracil) a vytváří kovalentní křížové vazby mezi dvěma řetězci DNA.

K reakci dochází za několik mikrosekund, a jakmile se záření vypne, léčivá látka se okamžitě vrátí do své inertní podoby.

Mechanismus, kterým fotoferéza působí, byl zkoumán na základě pozorování určitých proteinů, které indukují apoptózu (Bcl-2 a Fas). Lymfocyty přítomné v periferní krvi byly izolovány bezprostředně před a 24 hodin po léčbě a byly zaznamenány počty proteinů Bcl-2 a Fas pro srovnání s kontrolní skupinou nepodstupující léčbu. Bylo prokázáno, že podíl proteinů Fas byl po léčbě významně vyšší, zatímco podíl proteinů Bcl-2 zůstal nezměněn. Bylo také prokázáno, že fotoferéza zvyšuje podíl apoptotických buněk v kultivovaných lymfocytech. Zdá se, že tyto apoptotické buňky jsou absorbovány dendritickými buňkami a představují antigeny, takže je okamžitě aktivována a uskutečněna specifická buněčná imunitní odpověď.

Přesný mechanismus nebyl doposud detailně objasněn.

Farmakodynamické účinky

Vytvoření produktů fotoadičních reakcí vede k proliferačnímu arestu lymfocytů, které do přibližně 72 hodin odumřou. Tento akutní účinek na T-buňky pravděpodobně nemá význam na účinnost léčby. Neustále se rozšiřují důkazy, které naznačují, že fotoferéza může působit jako imunomodulátor vedoucí k zesílení systémové protinádorové odpovědi.

Klinická účinnost a bezpečnost

41 pacientů s různými chorobami (CTCL, GVHD, systémová skleróza) podstoupilo celkem 1 210 léčebných sezení s fotoferézou. Nejpriznivěji reagovali pacienti s CTCL trpící erythrodermií se zachovalou imunitní kompetencí, ale léčba byla úspěšná i u CTCL v pokročilém stadiu nádoru.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Podání

V průběhu fotoferézy jsou od sebe odděleny jednotlivé složky plné krve. Erytrocyty a přebytečná plazma jsou infuzně vráceny zpět do těla pacienta, zatímco buffy coat (krev obohacená leukocyty) a část plazmy jsou odebrány, ošetřeny látkou methoxsalen, vystaveny záření UVA (320 až 400 nm), a poté je provedeno zpětné injekční nebo infuzní podání do těla pacienta.

Při výzkumu provedeném na 16 pacientech bylo množství látky methoxsalen potřebné pro mimotělní podání porovnáno s množstvím látky methoxsalen k perorálnímu podání potřebným k dosažení podobných hladin účinné látky ve frakci leukocytů. Bylo prokázáno, že při mimotělním způsobu podání byla použita přibližně 1/250 až 1/500 množství pro perorální podání.

Distribuce a biotransformace

Plazmatický poločas je přibližně 2 hodiny.

Methoxsalen je téměř kompletně metabolizován v játrech hydroxylací a glukuronidací.

Eliminace

Metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. 90 % podané dávky se vyskytuje v moči po 6 až 8 hodinách.

Specifické farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater či ledvin, starších pacientů nebo u pediatrické populace nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze u expozičních, které významně převyšovaly maximální expoziční pro člověka, což značí malou relevanci pro klinické použití.

Dlouhodobé podávání 12 mg/kg denně u myši po dobu 1 roku nepřineslo žádné toxické účinky. Dlouhodobé intraperitoneální podávání 4 mg látky methoxsalen v kombinaci s UV zářením (320 až

400 nm) vedlo k toxickým reakcím na kůži a játrech. U látky methoxsalen v kombinaci s UVA zářením byla pozorována okulotoxicita.

Na zvířecích modelech byl rozsáhle studován potenciál fototoxicity. Projevy fototoxických reakcí byly pozorovány na kůži a v očích po perorálním podání a na játrech po intraperitoneálním podání. Studie na lidech prokázaly, že vznik fototoxických reakcí je nepravděpodobný, pokud nebude dosaženo systémové expozice minimálně 30 ng/ml.

Denní dávky v rozmezí 15 až 150 mg/kg vedly u potkanů v závislosti na dávce k narušení reprodukční schopnosti. Byl nepříznivě ovlivněn růst plodu, životaschopnost a morfologický vývoj.

Experimentální studie ukázaly, že methoxsalen může zvyšovat náchylnost ke vzniku kožních karcinomů vlivem expozice UV záření. Uvádí se, že methoxsalen indukuje růst renálních, subkutánních a plicních tumorů u krysích samců po perorálním podávání dávek ve výši 37,5 a 75 mg/kg/den po dobu až dvou let.

Bylo prokázáno, že nefotoaktivovaný methoxsalen indukuje genové mutace u bakterií, a také chromozomální aberace a výměny sesterských chromatid v kultivovaných savčích buňkách.

Na základě mechanismu účinku nelze u látky methoxsalen vyloučit možnost teratogenních nebo embryotoxických účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Ethanol 96 % (V/V)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Methoxsalen může sorbovat na PVC a jiné syntetické materiály.
Jakmile se přípravek Methoxsalen natáhne do plastové stříkačky, je třeba jej neprodleně vstříknout do fotoaktivačního vaku.

Tento léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky nebo infuzními roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek je třeba použít ihned po otevření.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka ze skla jantarově hnědé barvy, 5 ml
Velikost balení: 50 ampulek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Methoxsalen se nesmí ředit.
Obsah ampulky nesmí být podáván injekčně přímo do těla pacienta. Viz také bod 4.2

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Maco Pharma
Rue Lorthiois, Mouvaux 59420
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/204/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 11. 2021