

Metoxsalene®

G.L. Pharma

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metoxsalene G.L. Pharma 20 microgrammi/ml soluzione per la modifica di frazione ematica.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 20 microgrammi di metoxsalene.
Una fiala da 5 ml contiene 100 microgrammi di metoxsalene.
Eccipienti con effetti noti: 10,4 mg di etanolo 96%, 17,7 mg di sodio per fiala
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per la modifica di frazione ematica.
Soluzione trasparente, incolore.
pH 5.0-7.0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Metoxsalene G.L. Pharma 20 microgrammi/ml soluzione è indicato negli adulti per uso extracorporeo nel trattamento palliativo del linfoma cutaneo a cellule T in stadio avanzato in pazienti che non hanno risposto ad altre forme di trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Durante ciascun trattamento di fotoferesi con metoxsalene, il dosaggio viene calcolato in base al volume di trattamento utilizzando la seguente formula:
Volume di trattamento x 0,017 ml di Metoxsalene G.L. Pharma per ciascun trattamento

Ad esempio: Volume di trattamento = 240 ml x 0,017 ml = 4,1 ml di Metoxsalene G.L. Pharma

Popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di Metoxsalene G.L. Pharma nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite per questa indicazione.

Compromissione epatica o danno renale

Metoxsalene G.L. Pharma 20 microgrammi/ml soluzione non è stato clinicamente testato in pazienti con compromissione epatica o danno renale.
Prima e durante la terapia devono essere monitorati regolarmente gli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso extracorporeo.

Nota:

La fotochemioterapia extracorporea deve essere eseguita solo da personale specializzato e nell'ambito di istituzioni che dispongono di attrezzature adatte a questo trattamento.

La terapia con psoraleni e irradiazione UV deve avvenire sotto continua supervisione da parte di un medico con adeguata formazione.

Devono essere rigorosamente seguite le istruzioni operative della procedura (secondo l'azienda produttrice dell'attrezzatura in uso e/o linee guida recenti).

Il contenuto della fiala non deve essere iniettato direttamente al paziente poiché non vi sono studi sull'iniezione diretta di Metoxsalene G.L. Pharma nell'uomo. Nel processo di fotoferesi vengono separati i componenti del sangue intero. Gli eritrociti e il plasma in eccesso vengono immediatamente reinfusi nel paziente, mentre lo strato leucocitario (sangue arricchito di leucociti) e una parte del plasma vengono raccolti. Ad essi viene aggiunto Metoxsalene G.L. Pharma, il tutto viene irradiato con raggi UV e poi reinfuso nel paziente.

Devono essere osservate le seguenti regole di base:

- L'ematocrito della frazione ematica separata non deve superare il 5%, per non bloccare l'esposizione alla radiazione UVA riducendo così l'efficacia del trattamento.

- Prima della radiazione con raggi UVA (nella sacca di radiazione) si aggiungono eparina, soluzione isotonica salina e la quantità prescritta di Metoxsalene G.L. Pharma ai leucociti.
- Le quantità raccolte per la terapia possono variare (da 120 a 540 ml) in base al peso corporeo, al volume di sangue e al metodo usato per la terapia (metodo on-line oppure off-line).
- Durante la fotoattivazione il sangue arricchito di leucociti viene irradiato con raggi UVA (da 1 a 2 J/cm²).
- Al termine del ciclo di fotoattivazione, le cellule fotoattivate vengono reinfuse attraverso la flebo. La durata raccomandata della reinfusione è di 15-20 minuti.
- Il ciclo di raccolta dello strato leucocitario viene ripetuto fino a 6 volte, e la procedura completa di fotoferesi dura circa 3-4 ore.
- Durante la terapia devono essere monitorate la pressione ematica, la velocità cardiaca e la temperatura corporea.

Durata del trattamento

Durante i primi 3 mesi si raccomanda di eseguire il trattamento in due giorni consecutivi ogni 2 o 4 settimane. Dopo di che, si raccomandano cicli di trattamento di 2 giorni ogni 3-4 settimane.

È stato dimostrato che frequenze di trattamento maggiori non portano a risultati migliori.

Non appena ottenuta la risposta di trattamento massima, gli intervalli devono essere gradualmente estesi a 4-8 settimane e poi continuati come terapia di mantenimento ogni 8 settimane.

La durata della terapia di fotoferesi deve essere di almeno 6 mesi. Nei pazienti che rispondono bene al trattamento o la cui patologia può essere stabilizzata offrendo loro una buona qualità della vita, la fotoferesi può essere eseguita per 2 anni o più. Le suddette raccomandazioni rappresentano linee guida generali. I cicli di terapia possono essere aggiustati su base individuale in base al quadro clinico specifico e alla risposta del paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri psoraleni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Co-presenza di un tumore cutaneo maligno (ad es. melanoma, basalioma)
- Malattia fotosensibile (ad es. porfiria, lupus eritematoso sistemico o albinismo)
- Uso da parte di uomini sessualmente attivi e donne in età fertile a meno che non venga utilizzata un'adeguata contraccezione durante il trattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Afachia
- Gravidanza e allattamento

Controindicazioni alla procedura di fotoferesi:

- Incapacità a tollerare la perdita transitoria di volume (ad es. a causa di cardiopatia grave, anemia grave, ecc)
- Precedente splenectomia
- Disturbo della coagulazione
- Conta leucocitaria superiore a 25.000/mm³

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La fotochemioterapia extracorporea deve essere eseguita solo da personale specializzato e nell'ambito di istituzioni che dispongono di attrezzature adatte a questo trattamento.

La terapia con psoraleni e irradiazione UV deve avvenire sotto continua supervisione da parte di un medico con adeguata formazione.

A causa della possibilità di danno irreversibile agli occhi che si verifica come effetto indesiderato, il paziente deve essere pienamente informato dei rischi di questo tipo di trattamento.

Metoxsalene G.L. Pharma deve essere usato solo *ex vivo* e deve essere aggiunto direttamente ai leucociti separati. Se c'è la possibilità che il sangue sia stato danneggiato durante la procedura, deve essere reinfuso nel paziente solo se non è avvenuta emolisi.

Ipotensione

In alcuni pazienti, durante la terapia, può verificarsi l'ipotensione transitoria. Nella maggior parte dei pazienti resta asintomatica e scompare dopo la reinfusione del sangue. Occasionalmente, durante la fotoferesi deve essere infusa soluzione salina normale per stabilizzare la pressione arteriosa. I pazienti che assumono regolarmente antipertensivi devono attendere la fine della procedura di fotoferesi per assumere l'antipertensivo (vedere paragrafo 4.8).

Ipertrigliceridemia

Nei pazienti con livelli ematici aumentati di trigliceridi l'efficacia della procedura potrebbe essere limitata poiché la strumentazione per la fotoferesi non è in grado di separare i globuli bianchi dal sangue ricco di grassi. Pertanto i pazienti in procinto di subire un trattamento di fotoferesi devono stare a digiuno prima della terapia – il livello dei trigliceridi deve essere inferiore a 300 mg/dl all'inizio del trattamento.

Formazione di cataratte

L'esposizione di grandi dosi di raggi UVA causa cataratte negli animali, un effetto potenziato di somministrazione di metoxsalene orale. Poiché la concentrazione di metoxsalene nel cristallino umano è proporzionale al livello sierico, la concentrazione sarà sostanzialmente più bassa in seguito al trattamento con metoxsalene ex vivo (con Metoxsalene G.L. Pharma) rispetto alla concentrazione osservata dopo somministrazione orale. Ciò nonostante, se il cristallino viene esposto a raggi UVA durante il tempo in cui metoxsalene è presente nel cristallino, l'azione fotochimica può portare a legame irreversibile di metoxsalene alle proteine e ai componenti di DNA del cristallino. Per questa ragione, gli occhi del paziente vanno protetti dai raggi UVA con occhiali da sole avvolgenti opachi ai raggi UVA durante il ciclo di trattamento e durante le 24 ore successive (vedere paragrafo 4.8).

Effetti avversi sulla cute

In seguito a somministrazione orale di psoralene (in cui le concentrazioni sieriche possono superare 200 ng/ml) l'esposizione alla luce solare o ai raggi UV (anche attraverso i vetri delle finestre) può causare gravi ustioni e, nel lungo termine, "invecchiamento precoce" della pelle.

L'uso extracorporeo di Metoxsalene G.L. Pharma 20 µg/ml soluzione è associato ad un'esposizione sistemica molto inferiore al metoxsalene (più dell'80% dei campioni di sangue prelevati 30 minuti dopo la reinfusione dello strato leucocitario fotoattivato ha mostrato livelli di metoxsalene < 10 ng/ml e la concentrazione media di metoxsalene nel plasma è stata di circa 25 ng/ml). Tuttavia, la quantità di fototossicità di questi livelli non è stata studiata sistematicamente. Pertanto, in via precauzionale, i pazienti devono evitare l'esposizione alla luce solare durante le 24 ore successive al trattamento di fotoferesi.

Compromissione epatica

Poiché per l'escrezione urinaria è necessaria una biotrasformazione epatica, è possibile che la compromissione epatica possa causare un'emivita prolungata di metoxsalene. Ciò può causare fotosensibilità prolungata. Nei pazienti con malattie epatiche, le precauzioni relative all'esposizione alla luce solare devono pertanto essere prolungate, se necessario.

Non sono disponibili informazioni specifiche sull'uso di fotoferesi con Metoxsalene G.L. Pharma in pazienti con compromissione epatica.

Danno renale

Benché numerosi pazienti con trapianto di rene e scarsa funzionalità renale siano stati trattati con fotoferesi, sono disponibili poche informazioni aggiuntive sull'uso di metoxsalene nei pazienti con danno renale. Nei pochi pazienti con trapianto di rene sottoposti al trattamento di fotoferesi non sono state prese precauzioni straordinarie, quali riduzione della dose o prolungamento della protezione dai raggi UV e le procedure sono state ben tollerate ed efficaci.

Informazioni su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol): ad un presunto volume di trattamento di 240 ml il paziente viene esposto a 4,1 ml di Metoxsalene G.L. Pharma e pertanto a 8,528 mg di alcol (2,08 mg di alcol/ml).

Con la somministrazione extracorporea si prevede un'esposizione sistemica bassa, e finora non sono stati osservati effetti clinici. Tuttavia, il medico prescrittore deve tenere a mente le possibili interazioni con altri medicinali. Si consiglia particolare cautela in caso di malattia epatica, alcolismo, epilessia, lesione cerebrale o malattia cerebrale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fenitoina

La fenitoina può indurre il metabolismo dei psoraleni. Se somministrati in concomitanza, l'insuccesso della terapia con metoxsalene può essere attribuito a questa interazione.

Tolbutamide

Metoxsalene si lega in maniera elevata all'albumina sierica ma può anche essere spiazzato, in particolare dalla tolbutamide. L'uso concomitante di metoxsalene e tolbutamide può portare ad un'intensificazione della fotosensibilità.

Citocromo P450

Metoxsalene viene metabolizzato tramite il citocromo P450 (CYP1A2). Pertanto, è richiesta cautela se i medicinali metabolizzati principalmente da CYP1A2 (melatonina, xantine come la caffeina, teofillina) vengono somministrati in concomitanza. La co-somministrazione può prolungare l'emivita di metoxsalene e dar luogo ad una fotosensibilità prolungata.

Benché sia stato dimostrato che metoxsalene è capace sia di induzione che di

inibizione degli enzimi epatici, nell'uomo sembra agire principalmente come potente inibitore dei processi metabolici ossidativi microsomiali. Pertanto si può prevedere che le interazioni avvengano tra metoxsalene e altri medicinali il cui metabolismo coinvolge il sistema del citocromo P450 (in particolare CYP1A2). Le percentuali di clearance della caffeina erano ridotte in maniera pronunciata dopo il trattamento con metoxsalene. Sono stati identificati metaboliti coniugati e non coniugati, ma nessuno di loro ha mostrato attività farmacologicamente rilevante.

Agenti di fotosensibilizzazione

È necessario cautela in pazienti che assumono in concomitanza agenti citotossici o fotosensibilizzanti: fluorochinoloni, furosemide, retinoidi, sulfoniluree, antralina, catrame di carbone, griseofulvina, acido nalidixico, sulfonamidi, tetracicline, derivati delle salicilanilidi alogenati, tiazidi, fenotiazine, blu di metilene, tonio cloruro, rosa Bengala, metilarancio, anticoagulanti cumarinici orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uomini e donne trattati con Metoxsalene G.L. Pharma devono utilizzare metodi contraccettivi adeguati durante e dopo il completamento della terapia di fotoferesi.

Gravidanza

I dati sull'uso di metoxsalene in donne in gravidanza sono fino ad ora assenti o limitati.

Pertanto, metoxsalene è controindicato durante la gravidanza.

I dati preclinici indicano che metoxsalene può danneggiare il feto quando è stato usato in animali in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se metoxsalene viene escreto nel latte umano, pertanto è controindicato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità.

I dati preclinici indicano che un'esposizione a lungo termine agli psoraleni orali a dosi elevate può avere effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Può verificarsi instabilità cardiovascolare transitoria in conseguenza del particolare metodo di somministrazione (uso extra corporeo). Inoltre, i pazienti devono indossare occhiali da sole dopo il trattamento di fotoferesi (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari immediatamente dopo il trattamento di fotoferesi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati con l'uso extracorporeo di metoxsalene sono stati reazioni fototossiche, nausea, vomito, insufficienza cardiaca congestizia, e ipotensione. Durante il corso della terapia, la gravità e la frequenza degli effetti indesiderati possono diminuire e generalmente non richiedono l'interruzione della terapia.

Molto comune: $\geq 1/10$
Comune: $\geq 1/100$ a $<1/10$
Non comune: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Raro: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$
Molto raro: $<1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

| Effetti indesiderati | Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni | |
| Patologie dell'occhio | | Reazioni fototossiche, ad es. formazione di cataratta, corioretinite (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie vascolari | Ipotensione Capogiri | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea Vomito | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Reazioni fototossiche, ad es. prurito o eritema (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Febbre (da 1 a 12 ore dopo la terapia può verificarsi febbre di grado basso) |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | Complicazioni dell'accesso venoso dopo venipuntura ripetuta | |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio pericoloso di metoxsalene extracorporeo è altamente improbabile – al momento, non ci sono casi noti.

Con l'intossicazione orale, i sintomi più probabili sono nausea, vomito intenso e capogiri.

In caso di sovradosaggio di metoxsalene, il paziente deve essere tenuto in una stanza oscurata per almeno 24 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, immunostimolanti, codice ATC: L03AX

Meccanismo d'azione

Metoxsalene è un agente fotosensibilizzante. Benché la fotochemioterapia sia stata usata in clinica per molti anni, il meccanismo per il quale la terapia è efficace resta ancora da chiarire. La supposizione generale è che i processi molecolari che portano alla morte apoptotica cellulare comportino l'intercalare di metoxsalene nella molecola di DNA a doppio filamento all'interno del nucleo.

I complessi acido nucleico-furocumarina formati in questo processo di intercalazione implicano forze deboli di legame come le forze di van der Waals, i legami a idrogeno e le forze idrofiliche. Queste forze di legame sono facilmente annullate e in assenza di fotoattivazione sono prive di conseguenze farmacologiche. Tuttavia, in seguito ad attivazione tramite assorbimento di raggi UVA, metoxsalene si lega alle basi di pirimidina dell'acido nucleico (timina, citosina e uracile) e formano legami crociati covalenti tra i due filamenti di DNA. La reazione avviene in pochi microsecondi, e quando la radiazione viene spenta, il principio attivo torna immediatamente alla sua forma inerte.

Il meccanismo di azione della procedura di fototerapia è stato studiato osservando alcune proteine che inducono apoptosi (*bcl-2* e *fas*). I linfociti presenti nel sangue periferico sono stati isolati immediatamente prima e 24 ore dopo il trattamento, e il numero di *bcl-2* e *fas* è stato registrato rispetto a un gruppo di controllo non trattato. È stato dimostrato che la porzione di proteine *fas* era significativamente più elevata dopo il trattamento, laddove quello di *bcl-2* restava immutato. È stato inoltre dimostrato che la procedura di fototerapia aumenta la porzione di cellule apoptotiche nei linfociti in coltura. Queste cellule apoptotiche sembrano essere assorbite da cellule dendritiche e presentarsi come antigeni così da innescare una risposta immunitaria specifica cellulo-mediata e renderla immediatamente operativa.

Il meccanismo esatto non è stato delucidato in dettaglio.

Effetti farmacodinamici

La formazione di fotoaddotti causa l'arresto proliferativo dei linfociti e, nell'arco di 72 ore, questi muoiono. Questo effetto acuto sulla cellula T è probabilmente un effetto minore rispetto all'efficacia terapeutica. Un numero di evidenze sempre maggiore suggerisce che la fototerapia possa agire come immunomodulatore conducendo all'aumento delle risposte antitumorali sistemiche.

Efficacia e sicurezza clinica

41 pazienti con varie patologie (linfoma a cellule T cutaneo (CTCL), malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), sclerosi sistemica) sono stati sottoposti a un totale di 1210 trattamenti di fototerapia. I pazienti con CTCL con eritema e immuno-competenza intatta sono stati quelli che hanno risposto in maniera più favorevole, ma anche i CTCL in stadio tumorale avanzato sono stati trattati con successo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrazione

Durante la fototerapia vengono separati i componenti del sangue intero. Gli eritrociti e il plasma in eccesso vengono immediatamente reinfusi nel paziente, mentre lo strato leucocitario (sangue arricchito di leucociti) e una parte del plasma vengono raccolti, trattati con metoxsalene, esposti ai raggi UVA (320-400 nm) e poi reiniettati o reinfusi nel paziente.

In uno studio condotto in 16 pazienti, la quantità di metoxsalene necessario per l'uso extracorporeo è stato confrontato con la quantità di metoxsalene orale necessario per ottenere livelli simili di principio attivo nella frazione leucocitaria. È stato dimostrato che per la tecnica extracorporea è stata usata una quantità tra 1/250 e 1/500 della quantità orale.

Distribuzione e biotrasformazione

L'emivita plasmatica è di circa 2 ore.

Metoxsalene viene completamente metabolizzato nel fegato tramite idrossilazione e glucuronidazione.

Eliminazione

I metaboliti vengono eliminati principalmente tramite i reni.

Il 90% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine dopo 6-8 ore.

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specifici in pazienti con insufficienza epatica o renale, in pazienti anziani o nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. La somministrazione cronica di 12 mg/kg al giorno nei topi oltre 1 anno non ha causato effetti tossici. La somministrazione intraperitoneale cronica di 4 mg di metoxsalene in associazione con raggi UV (320-400 nm) ha portato a reazioni tossiche della cute e del fegato. Sono stati osservati effetti oculotossici per metoxsalene in associazione con raggi UVA.

Il potenziale fototossico è stato studiato in maniera estesa nei modelli animali.

Manifestazioni di reazioni fototossiche sono state identificate nella cute e nell'occhio dopo somministrazione orale e nel fegato dopo somministrazione intraperitoneale.

Gli studi nell'uomo hanno mostrato che le risposte fototossiche sono improbabili a meno che l'esposizione sistemica non ammonti ad almeno 30 ng/ml. Dosi giornaliere tra 15 e 150 mg/kg hanno dato luogo a compromissione dose-dipendente della riproduttività nei ratti. Vi sono stati effetti avversi sulla crescita fetale, sulla sopravvivenza e sullo sviluppo morfologico.

Studi sperimentali hanno indicato che il metoxsalene può aumentare la sensibilità alla carcinogenesi cutanea in conseguenza dell'esposizione ai raggi UV. È stato segnalato che il metoxsalene ha indotto un aumento dei tumori renali, sottocutanei e polmonari nei ratti maschi dopo somministrazione orale a dosi di 37,5 e 75 mg/kg/die fino a 2 anni. È stato dimostrato che il metoxsalene non foto-attivato non induce mutazioni genetiche nei batteri, né aberrazioni cromosomiche e scambi di cromatidi fratelli in cellule di mammifero. In base al suo meccanismo d'azione, non può essere esclusa la possibilità di effetti teratogeni o embriotossici per metoxsalene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Etanolo 96%

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Metoxsalene può essere assorbito dal PVC o altri materiali sintetici. Una volta che Metoxsalene G.L. Pharma soluzione è stato aspirato in una siringa di plastica deve essere immediatamente iniettato nella sacca di fotoattivazione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o soluzioni per infusione.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro ambrato (tipo I), 5 ml

Confezioni: confezioni da 5, 25, 50 e 5 x 25 fiale (confezione multipla).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Metoxsalene G.L. Pharma non deve essere diluito.

Il contenuto della fiala non deve essere iniettato direttamente nel paziente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

8502 Lannach

Austria



Metoxsalene

G.L. Pharma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.: 045510017 - "20 microgrammi/ml soluzione per la modifica di frazione ematica"
- 5 fiale in vetro da 5 ml

AIC n.: 045510029 - "20 microgrammi/ml soluzione per la modifica di frazione x
ematica" - 25 fiale in vetro da 5 ml

AIC n.: 045510031 - "20 microgrammi/ml soluzione per la modifica di frazione ematica"
- 50 fiale in vetro da 5 ml

AIC n.: 045510043 - "20 microgrammi/ml soluzione per la modifica di frazione ematica"
- 5 X 25 fiale in vetro da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Dicembre 2018

Data del rinnovo più recente: 18 Settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

CLASSE C

Metoxsalene[®]
G.L. Pharma

GEROT  LANNACH