

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Methoxsalen Macopharma 20 microgrammes /ml solution pour la préparation ex vivo de fractions sanguines

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 20 microgrammes de méthoxsalène.
Une ampoule de 5 ml contient 100 microgrammes de méthoxsalène.

Excipients à effet notoire : 10,4 mg d'éthanol à 96 %, 17,7 mg de sodium par ampoule
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

solution pour la préparation ex vivo de fractions sanguines sans particules visibles
Solution claire et incolore
pH 5,0 à 7,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La solution de Methoxsalen Macopharma est indiquée chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Methoxsalen Macopharma ne doit pas être injecté directement aux patients

Posologie

Adultes

Lors de chaque traitement par photophérèse avec du méthoxsalène, la dose est calculée en fonction du volume de traitement, à l'aide de la formule ci-dessous :

Volume de traitement x 0,017 ml de Methoxsalen Macopharma pour chaque traitement

Par exemple : Volume de traitement = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml de Methoxsalen Macopharma

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Methoxsalen Macopharma chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies pour cette indication.

Insuffisance hépatique ou rénale

Methoxsalen Macopharma n'a pas été testé cliniquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées régulièrement avant et pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie extracorporelle.

Remarque :

La photochimiothérapie extracorporelle ne doit être pratiquée que par des personnes ayant une formation spéciale et dans des institutions disposant du matériel approprié pour ce traitement.

Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée.

Les instructions de travail pour la procédure (selon l'entreprise qui fabrique l'équipement utilisé et/ou selon les directives récentes) doivent être strictement suivies.

Dans le processus de photophérèse, les composants du sang total sont séparés. Les érythrocytes et l'excès de plasma sont immédiatement rendus au patient, tandis que la couche leucoplaquettaire (sang enrichi en leucocytes) et une partie du plasma sont prélevés, que Methoxsalen Macopharma y est ajouté, qu'elle est irradiée par la lumière UV puis reperfusée au patient.

Les règles de base suivantes doivent être respectées :

- L'hématocrite de la fraction sanguine séparée ne doit pas dépasser 5 %, afin de ne pas bloquer l'exposition aux rayonnements UVA et donc de diminuer l'efficacité du traitement.
- Avant l'irradiation par la lumière UVA (dans la poche d'illumination), de l'héparine, une solution saline isotonique et la quantité prescrite de Methoxsalen Macopharma sont ajoutés à la couche leucoplaquettaire.
- Les quantités collectées pour le traitement peuvent varier (de 120 à 540 ml) en fonction du poids corporel, du volume sanguin et de la méthode de traitement utilisée (système ouvert ou fermé).
- Lors de la photoactivation, le sang enrichi en leucocytes est irradié par lumière UVA (1 à 2 J/cm²).
- À la fin du cycle de photoactivation, les cellules photoactivées sont reperfusées par perfusion intraveineuse. La durée recommandée de la réinfusion est de 15 à 20 minutes.
- Le cycle de collecte de la couche leucoplaquettaire est répété jusqu'à six fois, et la procédure complète de photophérèse dure environ 3 à 4 heures.
- Pendant le traitement, la tension artérielle, le rythme cardiaque et la température corporelle doivent être surveillés.

Durée du traitement

Au cours des trois premiers mois, il est recommandé d'effectuer un traitement sur deux jours successifs toutes les 2 à 4 semaines. Ensuite, des cycles de traitement de deux jours toutes les 3 à 4 semaines sont recommandés.

Il a été démontré qu'une fréquence de traitement plus élevée n'entraîne pas de meilleurs résultats.

Dès que la réponse maximale au traitement est atteinte, les intervalles doivent être progressivement étendus de 4 et à 8 semaines, puis poursuivis comme traitement d'entretien toutes les 8 semaines.

La durée du traitement par photophérèse doit être d'au moins 6 mois. Chez les patients qui répondent bien au traitement ou dont la maladie peut être stabilisée en leur offrant une bonne qualité de vie, la photophérèse peut être effectuée pendant 2 ans ou plus.

Les recommandations ci-dessus constituent une ligne directrice générale. Les cycles de traitement peuvent être adaptés individuellement au tableau clinique spécifique et à la réponse du patient. Voir également la rubrique 6.6

4,3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres composés de psoralène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeur cutanée maligne coexistante (par exemple, mélanome, basaliome)
- Maladie photosensible (par exemple porphyrie, lupus érythémateux disséminé ou albinisme)
- Utilisation par des hommes et des femmes sexuellement actifs et en âge de procréer, sauf si une contraception adéquate est utilisée pendant le traitement (voir rubrique 4.6)
- Aphakie
- Grossesse et allaitement.

Contre-indications à la procédure de photophérèse :

- Incapacité à tolérer la perte de volume transitoire (par exemple en raison d'une maladie cardiaque grave, d'une anémie grave, etc.)
- Splénectomie antérieure
- Trouble de la coagulation
- Nombre de leucocytes supérieur à 25 000/mm³.

4,4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La photochimiothérapie extracorporelle ne doit être pratiquée que par des personnes ayant une formation spéciale et dans des institutions disposant du matériel approprié pour ce traitement.

Le traitement par psoralène et irradiation UV doit se faire sous la surveillance constante d'un médecin ayant la formation appropriée.

En raison de la possibilité de dommages irréversibles à l'œil qui peuvent se produire comme effet indésirable, le patient doit être pleinement informé des risques de ce type de traitement.

Methoxsalen Macopharma ne doit être utilisé qu'ex vivo et doit être ajouté directement aux leucocytes séparés. S'il est possible que le sang ait été endommagé pendant l'intervention, il ne doit être reperfusé au patient que s'il n'y a pas eu d'hémolyse.

Hypotension

Une hypotension transitoire peut survenir chez certains patients pendant le traitement. Chez la plupart des patients, elle reste asymptomatique et disparaît après une réinfusion de sang. De temps en temps, une solution saline normale doit être perfusée pendant la photophérèse pour stabiliser la tension artérielle. Les patients qui prennent régulièrement des antihypertenseurs doivent attendre avec la prise jusqu'à la fin de la procédure de photophérèse (voir rubrique 4.8).

Hypertriglycéridémie

Chez les patients présentant des taux de triglycérides sanguins élevés, l'efficacité de la procédure peut être limitée car les instruments de photophérèse ne peuvent pas séparer les globules blancs du sang riche en graisses. C'est pourquoi les patients sur le point de recevoir un traitement par photophérèse doivent être à jeun avant le traitement – leur taux de triglycérides doit être inférieur à 300 mg/dL au début du traitement.

Formation de cataractes

L'exposition à de fortes doses de lumière UVA provoque des cataractes chez les animaux, un effet renforcé par l'administration de méthoxsalène par voie orale. Comme la concentration de méthoxsalène dans le cristallin humain est proportionnelle au taux sérique, la concentration sera sensiblement plus faible après un traitement ex vivo par du méthoxsalène (avec du Methoxsalen Macopharma) par rapport à la concentration observée après une administration par voie orale. Néanmoins, si le cristallin est exposé à la lumière UVA pendant le temps où le méthoxsalène est présent dans le cristallin, l'action photochimique peut conduire à une liaison irréversible du méthoxsalène aux composants protéiques et à l'ADN du cristallin. Pour cette raison, les yeux des patients doivent être protégés de la lumière UVA par des lunettes de soleil enveloppantes opaques aux UVA pendant le cycle de traitement et pendant les 24 heures qui suivent (voir rubrique 4.8).

Effets cutanés indésirables

Après l'administration par voie orale de psoralène (dont les concentrations sériques peuvent dépasser 200 ng/ml), l'exposition au soleil ou aux rayons UV (même à travers une vitre) peut entraîner de graves brûlures et, à long terme, un « vieillissement prématuré » de la peau.

L'utilisation extracorporelle de la solution de Methoxsalen Macopharma est associée à une exposition systémique beaucoup plus faible au méthoxsalène (plus de 80 % des échantillons de sang prélevés 30 minutes après la réinjection de la couche leucoplaquettaire photoactivée présentaient des taux de méthoxsalène < 10 ng/ml et la concentration moyenne de méthoxsalène dans le plasma était d'environ 25 ng/ml). Toutefois, le degré de phototoxicité de ces quantités n'a pas été étudié de manière systématique. Par conséquent, par précaution, les patients doivent éviter de s'exposer au soleil pendant les 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.

Insuffisance hépatique

Comme la biotransformation hépatique est nécessaire à l'excrétion urinaire, il est possible que l'insuffisance hépatique entraîne une prolongation de la demi-vie du méthoxsalène. Cela peut entraîner une photosensibilité prolongée. Chez les patients atteints de maladies hépatiques, les précautions contre l'exposition au soleil doivent donc être prolongées si nécessaire.

Aucune information spécifique n'est disponible sur l'utilisation de la photophérèse avec Methoxsalen Macopharma chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Bien que plusieurs receveurs de greffe rénale ayant une fonction rénale déficiente aient été traités par photophérèse, peu d'informations supplémentaires sont disponibles sur l'utilisation du méthoxsalène chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Aucune précaution supplémentaire, telle que la réduction de la dose ou la prolongation de la protection contre la lumière UV, n'a été prise chez les quelques receveurs de greffe rénale qui ont subi un traitement par photophérèse et les procédures ont été bien tolérées et efficaces.

Informations sur certains excipients

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol à 96 % (alcool) : Pour un volume de traitement supposé de 240 ml, le patient est exposé à 4,1 ml de Methoxsalen Macopharma et donc à 8,528 mg d'alcool à 96 % (2,08 mg d'alcool à 96 %/ml).

Chaque ampoule de ce médicament contient 9,984 mg d'alcool (éthanol à 96 %). La quantité d'alcool présente dans une ampoule de 5 ml de ce médicament est inférieure à celle contenue dans 0,25 ml de bière ou 0,1 ml de vin.

En cas d'administration extracorporelle, l'exposition systémique devrait être faible et aucun effet clinique n'a encore été observé. Toutefois, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit les interactions possibles avec d'autres médicaments. Une prudence particulière est conseillée en cas de maladie hépatique, d'alcoolisme, d'épilepsie, de lésion cérébrale ou de maladie du cerveau.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par millilitre, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 35,4 mg de sodium dans deux ampoules (10 ml), ce qui équivaut à 1,77 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

4,5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Phénytoïne

La phénytoïne peut induire le métabolisme des psoralènes. L'échec du traitement au méthoxsalène peut être attribué à cette interaction si les deux médicaments sont administrés en même temps.

Tolbutamide

Le méthoxsalène est fortement lié à l'albumine sérique mais peut également être déplacé, notamment par le tolbutamide. L'utilisation concomitante de méthoxsalène et de tolbutamide peut entraîner une photosensibilité accrue.

Cytochrome P450

Le méthoxsalène est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP1A2). Par conséquent, la prudence s'impose si des médicaments métabolisés principalement par le CYP1A2 (mélatonine, xanthines telles que la caféine, théophylline) sont administrés en même temps. La co-administration peut prolonger la demi-vie du méthoxsalène et entraîner une photosensibilité prolongée.

Bien qu'il ait été démontré chez l'homme que le méthoxsalène est capable à la fois d'induire et d'inhiber les enzymes hépatiques, il semble agir principalement comme un puissant inhibiteur des processus métaboliques oxydatifs microsomaux. Il est donc à prévoir des interactions entre le méthoxsalène et d'autres médicaments dont le métabolisme fait intervenir le système du cytochrome P450 (en particulier le CYP1A2). Les taux d'élimination de la caféine ont été nettement réduits après le traitement au méthoxsalène. Des métabolites conjugués et non conjugués ont été identifiés, mais aucun d'eux n'a montré d'activité pharmacologique pertinente.

Agents photosensibilisants

La prudence est également de mise chez les patients qui prennent des agents cytotoxiques ou d'autres agents photosensibilisants en même temps :

Fluoroquinolones, furosémide, rétinoïdes, sulfonurées, anthraline, goudron de houille, griséofulvine, acide nalidixique, sulfonamides, tétracyclines, dérivés halogénés du salicylanilide, thiazides, phénothiazines, bleu de méthylène, chlorure de tolonium, rose Bengale, hélianthine, anticoagulants coumariniques par voie oral.

4,6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception masculine et féminine :

Les hommes et les femmes traités par Methoxsalen Macopharma doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées pendant la durée du traitement par photophérèse.

Chez les hommes et les femmes, la contraception doit être poursuivie pendant 3 mois et 6 mois, respectivement, après la fin du dernier cycle de traitement par photophérèse.

Grossesse

À ce jour, il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du méthoxsalène chez les femmes enceintes. Le méthoxsalène est donc contre-indiqué pendant la grossesse.

Les données précliniques indiquent que le méthoxsalène peut éventuellement endommager le fœtus lorsqu'il est utilisé chez les animaux en gestation.

Allaitement

On ignore si le méthoxsalène est excrété dans le lait maternel, il est donc contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible.

Les données précliniques indiquent qu'une exposition à long terme à des psoralènes oraux à forte dose peut avoir des effets négatifs sur la fertilité masculine et féminine.

4,7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison du mode d'administration particulier (utilisation extracorporelle), une instabilité cardiovasculaire transitoire peut se produire. En outre, les patients doivent porter des lunettes de soleil après le traitement par photophérèse (voir rubrique 4.4). Par conséquent, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines immédiatement après le traitement par photophérèse.

4,8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors de l'utilisation extracorporelle du méthoxsalène sont les réactions phototoxiques, les nausées, les vomissements, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypotension. Au cours du traitement, la gravité et la fréquence des effets indésirables peuvent diminuer et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Indéterminé : La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Indéterminé (La fréquence ne peut être estimée à partir des données)
Infections et infestations	
Infections	
Troubles oculaires	
	Réactions phototoxiques, par exemple formation de cataracte, chorio-rétinite (voir rubrique 4.4)
Troubles vasculaires	
Hypotension Vertiges	
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées Vomissements	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
	Réactions phototoxiques, par exemple prurit ou érythème (voir rubrique 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
	Fièvre (2 à 12 heures après le traitement, une légère fièvre peut se produire)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	
Complication de l'accès veineux après plusieurs ponctions veineuses	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4,9 Surdosage

Un surdosage dangereux de méthoxsalène extracorporel est très peu probable. À ce jour, aucun cas n'est connu.

En cas d'intoxication orale, les symptômes les plus susceptibles de se produire sont des nausées, des vomissements intenses et des vertiges.

En cas de surdose de méthoxsalène, le patient doit être maintenu dans une pièce sombre pendant au moins 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5,1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, autres immunostimulants, code ATC : L03AX

Mécanisme d'action

Le méthoxsalène est un agent photosensibilisant. Bien que la photochimiothérapie soit utilisée cliniquement depuis de nombreuses années, le mécanisme par lequel le traitement est efficace reste à élucider. L'hypothèse générale est que les processus moléculaires qui conduisent à la mort cellulaire apoptotique impliquent l'intercalation de méthoxsalène dans la molécule d'ADN double brin à l'intérieur du noyau. Les complexes acide nucléique-furocoumarine formés dans ce processus d'intercalation impliquent de faibles forces de liaison telles que les forces de van der Waals, la liaison hydrogène et les forces hydrophiles. Ces forces de liaison sont facilement réversibles et, en l'absence de photoactivation, elles sont sans conséquence pharmacologique. Cependant, lors de l'activation par absorption de la lumière UVA, le méthoxsalène se lie aux bases pyrimidines de l'acide nucléique (thymine, cytosine et uracile) et forme des liaisons réticulées covalentes entre les deux brins d'ADN.

La réaction se produit en quelques microsecondes, et lorsque le rayonnement est stoppé, la substance active retourne immédiatement à sa forme inerte.

Le mécanisme par lequel la procédure de photophérèse agit a été étudié en observant certaines protéines qui induisent l'apoptose (bcl-2 et fas). Les lymphocytes présents dans le sang périphérique ont été isolés immédiatement avant et 24 heures après le traitement, et les nombres de bcl-2 et de fas ont été enregistrés par rapport à un groupe témoin non traité. Il a été démontré que la part des protéines fas était significativement plus élevée après le traitement, alors que celle de la bcl-2 restait inchangée. Il a également été démontré que la procédure de photophérèse augmentait la proportion de cellules apoptotiques dans les lymphocytes en culture. Ces cellules apoptotiques semblent être absorbées par les cellules dendritiques et agissent comme des antigènes, de sorte qu'une réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire est déclenchée suivant une mise en œuvre immédiate.

Le mécanisme exact n'a pas été élucidé en détail.

Effets pharmacodynamiques

La formation de photo-adduits entraîne l'arrêt de la prolifération des lymphocytes et, sur une période d'environ 72 heures, ils meurent. Cet effet aigu sur la cellule T est probablement un effet mineur en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique. Il existe un nombre croissant de preuves suggérant que la photophérèse pourrait agir comme un immunomodulateur conduisant à l'augmentation des réponses anti-tumorales systémiques.

Efficacité et sécurité cliniques

41 patients atteints de diverses maladies (LCCT, GVHD, sclérose systémique) ont reçu un total de 1 210 traitements par photophérèse. Les patients atteints de LCCT avec érythrodermie et une compétence immunitaire intacte sont ceux qui ont répondu le plus favorablement, mais même le LCCT au stade avancé de la tumeur a été traité avec succès.

5,2 Propriétés pharmacocinétiques

Administration

Au cours de la photophérèse, les composants du sang total sont séparés. Les érythrocytes et l'excès de plasma sont immédiatement reperfusés au patient, tandis que la couche leucoplaquettaire (sang enrichi en leucocytes) et une partie du plasma sont prélevés, traités avec du méthoxsalène, exposés à la lumière UVA (320 à 400 nm) puis réinjectés ou reperfusés dans le patient.

Dans une enquête menée sur 16 patients, la quantité de méthoxsalène nécessaire pour une utilisation extracorporelle a été comparée à la quantité de méthoxsalène oral nécessaire pour atteindre des niveaux similaires de substance active dans la fraction leucocytaire. Il a été démontré que pour la technique extracorporelle, entre 1/250 et 1/500 de la quantité orale était utilisée.

Distribution et biotransformation

La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures.

Le méthoxsalène est presque entièrement métabolisé dans le foie par hydroxylation et glucuronidation.

Élimination

Les métabolites sont éliminés principalement par les reins. 90 % de la dose administrée se retrouve dans les urines après 6 à 8 heures.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, chez les personnes âgées ou dans la population pédiatrique.

5,3 Données de sécurité précliniques

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme supérieures de manière significative à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

L'administration chronique de 12 mg/kg par jour à des souris pendant plus d'un an n'a produit aucun effet toxique. L'administration intrapéritonéale chronique de 4 mg de méthoxsalène en combinaison avec de la lumière UV (320 à 400 nm) a entraîné des réactions toxiques de la peau et du foie. Des effets oculotoxiques ont été observés pour le méthoxsalène en combinaison avec la lumière UVA.

Le potentiel de phototoxicité a été largement étudié dans des modèles animaux. Des manifestations de réactions phototoxiques ont été identifiées dans la peau et les yeux après administration par voie orale et dans le foie après administration par voie intrapéritonéale. Des études chez l'homme ont montré qu'il est peu probable que des réponses phototoxiques se produisent à moins qu'une exposition systémique ne s'élève à au moins 30 ng/ml.

Des doses quotidiennes comprises entre 15 et 150 mg/kg ont entraîné une altération de la reproductivité des rats en fonction de la dose. La croissance, la viabilité et le développement morphologique du fœtus ont été affectés.

Des études expérimentales ont indiqué que le méthoxsalène suivi d'une exposition à la lumière UV peut augmenter la susceptibilité à la cancérogenèse cutanée. Le méthoxsalène aurait induit une augmentation des tumeurs rénales, sous-cutanées et pulmonaires chez les rats mâles après administration par voie orale à des doses de 37,5 et 75 mg/kg/jour pendant une période pouvant atteindre deux ans.

Il a été démontré que le méthoxsalène non photoactivé induit des mutations génétiques dans les bactéries ainsi que des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de mammifères.

En raison de son mécanisme d'action, la possibilité d'effets tératogènes ou embryotoxiques ne peut être exclue pour le méthoxsalène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6,1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Éthanol à 96 %
Eau pour injection

6,2 Incompatibilités

Le méthoxsalène peut s'adsorber sur le PVC et d'autres matériaux synthétiques.
Une fois que la solution de méthoxsalène est aspirée dans une seringue en plastique, elle doit être immédiatement injectée dans la poche de photoactivation.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions de perfusion.

6,3 Durée de conservation

5 ans

6,4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Ce médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6,5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre ambré de 5 ml
Conditionnement : 50 ampoules

6,6 Précautions particulières d'élimination

Methoxsalen Macopharma ne doit pas être dilué.
Le contenu de l'ampoule ne doit pas être injecté directement aux patients. Voir également la rubrique 4.2

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Maco Pharma
Rue Lorthiois
59420 Mouvoux
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE593377

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024