

# Conversación sobre los síntomas cutáneos del LCLT:

## Preparación de las citas 101



Le han dicho que sus síntomas cutáneos se deben al linfoma cutáneo de linfocitos T, o LCLT. Una buena medida para controlar los síntomas es reunirse con su médico para hablar sobre el plan de tratamiento.

Puede utilizar esta guía de conversación como ayuda para preparar su próxima cita y aprovechar al máximo la conversación con el médico. Compruebe si la fotoféresis es adecuada para usted.



*Shelia, paciente con síntomas cutáneos de LCLT.*

*Profesional sanitario ficticio*

La siguiente información se refiere al uso de UVADEX® (metoxsaleno) solución estéril con el sistema de fotoféresis THERAKOS® para el tratamiento de los síntomas cutáneos asociados al linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT).

Le recomendamos que hable con el médico sobre el tratamiento y las enfermedades que tenga.

### **INDICACIONES Y USO**

La solución estéril UVADEX® (metoxsaleno) está indicada para su administración extracorpórea con el sistema de fotoaféresis THERAKOS® CELLEX® en el tratamiento paliativo de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) que no responda a otras formas de tratamiento.

### **INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA SEGURIDAD**

**ATENCIÓN: LEA EL MANUAL DEL USUARIO DEL SISTEMA DE FOTOAFÉRESIS THERAKOS CELLEX ANTES DE PRESCRIBIR O DISPENSAR ESTE MEDICAMENTO.**

**Únicamente los médicos con competencias especializadas en el diagnóstico y tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T y con capacitación específica y experiencia en el uso del sistema de fotoaféresis THERAKOS CELLEX pueden utilizar la solución estéril UVADEX (metoxsaleno).**

**Sírvase consultar el Manual del usuario de CELLEX antes de utilizar este producto.**

**Sírvase consultar la Información para la prescripción completa que se adjunta, incluida la ADVERTENCIA DESTACADA de UVADEX, y el Manual del usuario del sistema de fotoaféresis THERAKOS.**

## Qué debe decirle al médico

Rellene este apartado para informar bien al médico de cómo le afectan los síntomas cutáneos del LCLT y de lo que ha hecho para tratarlos.



### 1. ¿Qué síntomas cutáneos del LCLT presenta?

- |  |   |                                       |
|--|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Erupción con enrojecimiento                     | <input type="checkbox"/> Dolor  | <input type="checkbox"/> Otros: _____ |
| <input type="checkbox"/> Zonas de sequedad, enrojecimiento y descamación | <input type="checkbox"/> Engrosamiento de la piel de las palmas y las plantas | _____                                 |
| <input type="checkbox"/> Picor   |   | _____                                 |

### 2. ¿A qué partes afectan los síntomas?

- |  |                                  |                                       |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cuero cabelludo | <input type="checkbox"/> Espalda | <input type="checkbox"/> Pies         |
| <input type="checkbox"/> Rostro          | <input type="checkbox"/> Manos   | <input type="checkbox"/> Ingles       |
| <input type="checkbox"/> Cuello          | <input type="checkbox"/> Brazos  | <input type="checkbox"/> Otras: _____ |
| <input type="checkbox"/> Tórax           | <input type="checkbox"/> Piernas | _____                                 |
| <input type="checkbox"/> Abdomen         |                                  | _____                                 |

### 3. ¿Con qué frecuencia aparecen los síntomas cutáneos del LCLT?

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Constante           | <input type="checkbox"/> Otra: _____ |
| <input type="checkbox"/> Una vez a la semana | _____                                |
| <input type="checkbox"/> Una vez al mes      | _____                                |

### 4. ¿Qué tratamientos le han prescrito?

- Tratamientos dirigidos a la piel (como cremas o pomadas tópicas, fototerapia/luz UV o radiación).  
*Indique todos los tratamientos que le hayan recetado y rodee con un círculo los que esté recibiendo actualmente.*

---

---

- Tratamientos sistémicos (como fotoféresis, productos biológicos o quimioterapia).  
*Indique todos los tratamientos que le hayan recetado y rodee con un círculo los que esté recibiendo actualmente.*

---

---

- Otros  
*Indique cualquier otro tratamiento que le hayan recetado y rodee con un círculo los que esté recibiendo actualmente.*

---

---

## Qué debe preguntar al médico



¿No sabe qué preguntas hacer? Utilice las siguientes como ejemplo para hablar con el médico sobre los síntomas cutáneos del LCLT y, en el caso de que no haya tenido respuesta a otros tratamientos, comente si la fotoféresis podría ser una opción para usted.

### Acerca de los síntomas cutáneos del LCLT:

- ¿Qué es el LCLT?
- ¿Qué causa los síntomas cutáneos del LCLT?
- ¿Es frecuente el LCLT?
- ¿Se pueden curar los síntomas cutáneos del LCLT?
- ¿Qué porcentaje de sus pacientes tienen síntomas cutáneos del LCLT?
- ¿Cómo debo cuidar mi piel a diario?
- ¿Qué debo buscar o evitar en los productos para el cuidado de la piel?

### Acerca del tratamiento mediante fotoféresis:

- ¿Soy candidato a la fotoféresis?
- ¿En qué consiste la preparación para la fotoféresis?
- ¿Qué se siente durante el procedimiento? ¿Es doloroso?
- ¿Qué sucede con la sangre durante el proceso de fotoféresis?
- ¿Cuánto tiempo estaré en tratamiento con fotoféresis?
- ¿Cuál es la pauta de tratamiento? ¿Cuánto dura cada sesión?
- ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la fotoféresis?
- ¿Cuánto tiempo se tarda en notar la mejoría de los síntomas cutáneos?
- ¿Cubrirá mi seguro el coste de la fotoféresis?

### Otras preguntas:

---

---

---

---

## INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA SEGURIDAD (continuación)

### CONTRAINDICACIONES

UVADEX está contraindicado en:

- Pacientes que presenten reacciones idiosincrásicas o de hipersensibilidad al metoxaleno, a otros compuestos psoralénicos o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con antecedentes específicos de una enfermedad por sensibilidad a la luz, como el lupus eritematoso, la porfiria cutánea tardía, la protoporfiria eritropoyética, la porfiria hepática mixta, la xerodermia pigmentosa y el albinismo.
- Pacientes con afaquia, debido al riesgo significativamente mayor de lesión retiniana.
- Pacientes en los que esté contraindicada la fotoaféresis.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante (por vía tópica o sistémica) con fármacos fotosensibilizantes conocidos, como la antralina, el alquitrán de hulla o sus derivados, la griseofulvina, las fenotiacinas, el ácido nalidíxico, las salicilanilidas halogenadas (jabones bacteriostáticos), las sulfamidas, las tetraciclinas, las tiazidas y ciertos colorantes orgánicos (p. ej., el azul de metileno, el azul de toluidina, el rosa de bengala y el naranja de metilo) pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de fotosensibilidad con UVADEX.
- La administración oral de metoxaleno seguida de exposición cutánea a UVA (tratamiento PUVA) es carcinógena. El metoxaleno también causa daños en el ADN, entrecruzamiento intercatenario y errores de reparación del ADN.
- El metoxaleno puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. A las mujeres con posibilidades de embarazo se les deberá recomendar que eviten quedar embarazadas. Si se utiliza UVADEX durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras recibe UVADEX, deberá ser informada del posible peligro para el feto.
- En los paciente tratados con UVADEX puede producirse fotosensibilidad grave. Advierta a los pacientes que deben usar lentes de sol envolventes que absorban los rayos UVA, cubrirse la piel expuesta o utilizar protección solar (de factor 15 o mayor) y evitar cualquier exposición a luz solar durante las 24 horas siguientes a la fotoaféresis.
- La exposición a la luz solar y/o a la radiación ultravioleta luego de la administración de metoxaleno puede causar «envejecimiento prematuro» de la piel.
- Dado que los psoralenos por vía oral pueden aumentar el riesgo de cánceres de piel, se deberá controlar de forma rigurosa a los pacientes que presenten múltiples carcinomas basocelulares o tengan antecedentes de carcinomas basocelulares.
- Superar las dosis recomendadas de metoxaleno o no respetar las precauciones puede dar lugar a quemaduras graves por radiación UVA o luz solar (incluso a través de las ventanas).
- La exposición a grandes dosis de luz UVA provoca cataratas en los animales. El metoxaleno por vía oral produce una exacerbación de dicha toxicidad.
- No se ha determinado la seguridad en niños.
- Se han reportado eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración de UVADEX mediante sistemas de fotoaféresis para el tratamiento de pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, patología para la que UVADEX no está autorizado.

### REACCIONES ADVERSAS

- Los efectos secundarios de la fotoaféresis (UVADEX utilizado con el sistema de fotoaféresis THERAKOS) se asociaron fundamentalmente a una hipotensión arterial secundaria a las variaciones en el volumen extracorpóreo (>1%).

**Para el procedimiento de fotoaféresis THERAKOS® CELLEX®:**

## **INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA SEGURIDAD (continuación)**

### **INDICACIONES**

El sistema de fotoaféresis THERAKOS CELLEX está indicado para su uso en la irradiación con luz ultravioleta A (UVA) de sangre enriquecida con leucocitos en circulación extracorpórea, en presencia del fármaco fotoactivo 8-metoxipsoraleno (8-MOP®), para el tratamiento paliativo de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL por sus siglas en inglés) en personas que no hayan presentado respuesta a otras formas de tratamiento.

### **INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA SEGURIDAD**

#### **CONTRAINDICACIONES**

El sistema de fotoaféresis THERAKOS CELLEX se diseñó para venderse y utilizarse únicamente como se indica.

Ciertas enfermedades preexistentes contraindican la fotoaféresis con THERAKOS; esto incluye a los pacientes:

- que no toleren la pérdida de volumen extracorpóreo durante la fase de enriquecimiento con leucocitos;
- que presenten reacciones idiosincrásicas o de hipersensibilidad a los compuestos de 8-metoxipsoraleno/psoraleno;
- con trastornos de la coagulación;
- sometidos con anterioridad a una esplenectomía.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Los tratamientos de fotoaféresis con THERAKOS siempre deberán realizarse en un lugar que disponga de equipo estándar para emergencias médicas. Los líquidos de reposición del volumen y/o expansores del volumen deben ser fácilmente accesibles durante todo el procedimiento
- Los pacientes que pudieran no ser capaces de tolerar las variaciones asociadas a la fotoaféresis extracorpórea deberán ser sometidos a una estrecha vigilancia
- Procedimientos como la diálisis renal que pueden causar alteraciones significativas de los líquidos (además de exponer al paciente a una anticoagulación adicional) no deben efectuarse el mismo día que la fotoaféresis extracorpórea
- Ciertos pacientes pueden necesitar dosis de heparina distintas de las recomendadas para evitar hemorragias después del tratamiento o coagulación durante el tratamiento

#### **REACCIONES ADVERSAS**

- Durante cualquier tratamiento que implique circulación extracorpórea puede producirse hipotensión arterial. Vigile de forma rigurosa al paciente durante todo el tratamiento para detectar una posible hipotensión arterial.
- En algunos pacientes se han observado reacciones piréticas transitorias de 37.7-38.9°C (100-102°F) en las seis u ocho horas siguientes a la reinfusión de la sangre enriquecida con leucocitos fotoactivados. La reacción pirética puede ir acompañada de un aumento temporal de la eritrodermia.
- Una frecuencia de tratamientos que supere las recomendaciones de la ficha técnica puede provocar anemia.
- El acceso venoso conlleva un pequeño riesgo de infección y dolor.

**Sírvase consultar la Información para la prescripción completa que se adjunta, incluida la ADVERTENCIA DESTACADA de UVADEX, y el Manual del usuario del sistema de fotoaféresis THERAKOS.**

# UVADEX® (Metoxaleno)

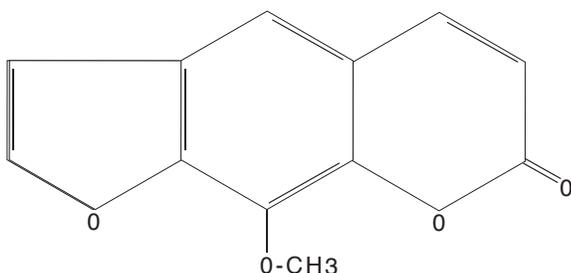
**SOLUCIÓN ESTÉRIL, 20 µg/ml**  
**Venta exclusiva con receta médica.**

**ATENCIÓN:** LEA EL MANUAL DEL USUARIO DEL SISTEMA DE FOTOAFÉRESIS THERAKOS® CELLEX® ANTES DE PRESCRIBIR O DISPENSAR ESTE MEDICAMENTO.

Únicamente los médicos con competencias especializadas en el diagnóstico y tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T y con capacitación específica y experiencia en el uso del sistema de fotoaféresis THERAKOS® CELLEX® pueden utilizar la solución estéril UVADEX® (metoxaleno). Sírvase consultar el Manual del usuario de CELLEX® antes de utilizar este producto.

## DESCRIPCIÓN

El metoxaleno es una sustancia fotoactiva natural presente en las semillas de la planta *Ammi majus*, una apiácea. Pertenece a un grupo de compuestos conocidos como psoralenos o furanocumarinas. El nombre químico del metoxaleno es 9-metoxi-7H-furo [3,2-g]-[1] benzopiran-7-ona y su estructura es la siguiente:



Cada ml de la solución estéril UVADEX® (metoxaleno, 8-metoxipsoraleno) contiene 20 µg de metoxaleno, 50 mg de propilenglicol, 8 mg de cloruro sódico, 1.75 mg de acetato sódico, 40.550 mg de etanol, 1.260 mg de ácido acético puro y agua para inyección en cantidad suficiente para 1.0 ml. Si es necesario, para ajustar el pH de la solución se usa ácido acético puro e hidróxido de sodio. UVADEX® es un líquido transparente e incoloro o amarillento.

UVADEX® se usa en combinación con el sistema de fotoaféresis THERAKOS® CELLEX® para el tratamiento extracorpóreo de la capa leucoplaquetaria, rica en leucocitos.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del metoxaleno. La reacción bioquímica del metoxaleno que mejor se conoce es con el ADN. Con la fotoactivación el metoxaleno se conjuga mediante enlaces covalentes con el ADN, dando lugar a la formación de aductos monofuncionales (adición a una sola cadena del ADN) y de aductos bifuncionales (entrecruzamiento del psoraleno a las dos cadenas del ADN). Se han descrito también reacciones con las proteínas. La formación de fotoaductos

provoca la inhibición de la síntesis de ADN, la división celular y el recambio epidérmico.

En el tratamiento paliativo del linfoma cutáneo de linfocitos T, la fotoaféresis consiste en extraer parte de la sangre del paciente y separar los hematíes de la capa de leucocitos (capa leucoplaquetaria) mediante centrifugación. Tras devolver los hematíes al paciente se inyecta la solución estéril UVADEX® en el equipo y se mezcla con la capa leucoplaquetaria. El equipo irradia luz ultravioleta (radiación UVA a 320-400 nm) en la mezcla de las células y el fármaco y devuelve las células tratadas al paciente. Consulte el manual del usuario que corresponda si desea más información sobre este proceso. Aunque la fototerapia extracorpórea expone menos de 10 % del total de las células malignas del organismo a metoxaleno más luz, en algunos pacientes se logra una remisión completa. Los estudios en animales apuntan a que la fotoaféresis podría activar una respuesta inmunitaria contra los linfocitos T malignos.

Con anterioridad se autorizó el uso de los sistemas de fotoaféresis THERAKOS® UVAR y UVAR XTS® tras la administración oral de metoxaleno para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. La concentración plasmática máxima después de la administración por vía oral de metoxaleno oscila entre 6 y 15 veces la dosis debido a la variabilidad interindividual de los pacientes. UVADEX® se inyecta directamente en la capa leucoplaquetaria separada dentro del equipo para intentar reducir dicha variabilidad y mejorar la exposición de las células al fármaco.

El metoxaleno se une de forma reversible a la seroalbúmina y también es captado preferentemente por las células epidérmicas. El metabolismo del metoxaleno en los seres humanos es rápido y aproximadamente 95 % del fármaco se excreta como metabolitos en la orina en el plazo de 24 horas.

La administración sistémica de metoxaleno seguida por la exposición a UVA provoca lesión celular. La manifestación más obvia de dicha lesión tras la exposición de la piel es un eritema demorado, que puede no comenzar hasta pasadas varias horas y que alcanza su máximo a las

48-72 horas. La inflamación va seguida, a lo largo de varios días o semanas, por la reparación, que se manifiesta mediante un aumento de la melanización de la epidermis y el engrosamiento del estrato córneo.

La dosis total de metoxaleno que se administra con UVADEX® es sustancialmente inferior (unas 200 veces) a la usada en la administración oral. En más de 80 % de las muestras de sangre extraída 30 minutos después de la reinfusión de la capa leucoplaquetaria fotoactivada, los niveles de metoxaleno eran inferiores a los límites de detección del ensayo (<10 ng/ml), y la concentración plasmática media de metoxaleno era de aproximadamente 25 ng/ml.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Se efectuaron tres estudios de grupo único para evaluar la eficacia de la fotoaféresis en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL por sus siglas en inglés). En el primer estudio (CTCL 1) se trató a 39 pacientes con la formulación oral del metoxaleno junto con el sistema de fotoaféresis UVAR. El segundo estudio (CTCL 2) fue un seguimiento de 5 años posterior a la aprobación de 57 pacientes con linfoma cutáneo de linfocitos T que se realizó para evaluar la seguridad a largo plazo y en el que también se utilizó la formulación oral del metoxaleno. En el tercer estudio (CTCL 3), 51 pacientes recibieron la formulación de metoxaleno UVADEX® junto con el sistema de fotoaféresis UVAR. En el estudio CTCL 3, 86 % de los pacientes eran de raza blanca, la mediana de la edad era de 62 años y el promedio de tratamientos anteriores era de 4.3.

En el estudio CTCL 1 se permitió administrar prednisona en dosis máximas de 10 mg/día además de los corticosteroides tópicos; en el CTCL 2 no hubo restricciones en cuanto a la medicación concomitante; y en el CTCL 3 únicamente se permitió administrar corticosteroides tópicos para tratar fisuras en las plantas de los pies o las palmas de las manos. Todos los demás corticosteroides, tópicos o sistémicos, estaban prohibidos.

En los tres estudios se trataba inicialmente a los pacientes cada cuatro o cinco semanas en dos días consecutivos y, si después de cuatro ciclos no había remisión, el tratamiento se aceleraba a dos días consecutivos cada dos semanas. Si con el esquema acelerado no había remisión luego de cuatro ciclos, se trataba al paciente cada semana en dos días consecutivos. En caso de que el paciente siguiera sin responder después de cuatro ciclos de tratamientos semanales, se aumentaba el esquema a tres ciclos por semana en tres días consecutivos. En el estudio CTCL 3, 15 de las 17 respuestas se observaron en los seis primeros meses de tratamiento. Solo dos de los pacientes presentaron respuesta pasados seis meses. La experiencia clínica no va más allá de esta frecuencia de tratamiento y no existen datos probatorios que demuestren que tratar con UVADEX® durante más de seis meses o aplicar un esquema diferente aporte beneficios adicionales.

En los estudios clínicos de fotoaféresis se emplearon puntajes cutáneos globales para evaluar la respuesta al tratamiento. Utilizando el puntaje cutáneo inicial del paciente para establecer comparaciones con los puntajes posteriores, se consideró que una disminución de 25 % que se mantuviera durante cuatro semanas consecutivas era una respuesta satisfactoria a la terapia de fotoaféresis. En la Tabla 1 se indica el porcentaje de respuestas satisfactorias en los seis primeros meses de tratamiento correspondiente a todos los pacientes que recibieron la fotoaféresis en al menos una ocasión. En estos estudios únicamente participaron pacientes con placa en parches, placa extensa y eritrodermia. No se trató a ningún paciente con enfermedad en fase tumoral. No se dispone de datos sobre la eficacia de UVADEX® en los pacientes con enfermedad en fase tumoral.

**Tabla 1: Porcentaje de respuestas satisfactorias en los seis primeros meses de tratamiento**

Estudio	% de respuesta en los seis primeros meses
CTCL 3 (UVADEX®)	17/51 (33)
CTCL 2 (metoxaleno oral)	16/57 (28)
CTCL 1 (metoxaleno oral)	21/39 (54)

Aunque la tasa de respuesta obtenida en el CTCL 3 con UVADEX® fue similar a la observada con el metoxaleno oral en el CTCL 2, debido al diseño y al tamaño de la muestra de los ensayos clínicos no se puede descartar la posibilidad de que la eficacia de UVADEX® sea menor que la del metoxaleno por vía oral. La mayor tasa de respuesta con el metoxaleno oral en el CTCL 1 podría obedecer, en parte, a que los pacientes recibieron un mayor número de tratamientos (la media fue de 64 en el CTCL 1, de 31 en el CTCL 2 y de 20 en el CTCL 3) y a la administración de corticosteroides sistémicos en el CTCL 1.

Los análisis retrospectivos de tres parámetros de beneficio clínico correspondientes a los puntajes de gravedad por área corporal que se obtuvieron en el CTCL 3 indicaron una correlación entre la respuesta en el puntaje cutáneo y la mejora en el edema, la descamación y la resolución de las fisuras.

## INDICACIONES Y USO

La solución estéril UVADEX® (metoxaleno) está indicada para su administración extracorpórea con el sistema de fotoaféresis THERAKOS® CELLEX® en el tratamiento paliativo de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) que no responda a otras formas de tratamiento.

## CONTRAINDICACIONES

- La solución estéril UVADEX® (metoxaleno) está contraindicada en pacientes que presenten reacciones idiosincrásicas o de hipersensibilidad al metoxaleno, a otros compuestos psoralénicos o a cualquiera de los excipientes. En los pacientes con antecedentes específicos de una enfermedad por fotosensibilidad no debe instaurarse un

tratamiento a metoxaleno. Enfermedades asociadas con fotosensibilidad son, entre otras, el lupus eritematoso, la porfiria cutánea tardía, la protoporfiria eritropoyética, la porfiria hepática mixta, la xerodermia pigmentosa y el albinismo.

- La solución estéril UVADEX® está contraindicada en los pacientes con afaquia a causa del riesgo significativamente mayor de lesión retiniana debido a la ausencia del cristalino.
- No deberá administrarse UVADEX® a los pacientes que presenten cualquier contraindicación para la fotoaféresis.

## ADVERTENCIAS

### Tratamiento concomitante

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante (por vía tópica o sistémica) con fármacos fotosensibilizantes conocidos, como la antralina, el alquitrán de hulla o sus derivados, la griseofulvina, las fenotiacinas, el ácido nalidíxico, las salicilanilidas halogenadas (jabones bacteriostáticos), las sulfamidas, las tetraciclinas, las tiazidas y ciertos colorantes orgánicos (p. ej., el azul de metileno, el azul de toluidina, el rosa de bengala y el naranja de metilo) pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de fotosensibilidad con UVADEX®.

### Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

La administración oral de metoxaleno seguida de exposición cutánea a UVA (tratamiento PUVA) es carcinógena. En un estudio prospectivo en el que se les administró tratamiento PUVA a 1380 pacientes con psoriasis, 237 de los pacientes presentaron 1422 cánceres escamocelulares cutáneos, cifra que supone una incidencia de carcinoma cutáneo que equivale a 17.6 veces la incidencia previsible en la población general. La exposición cutánea previa al tratamiento con alquitrán y radiación UVB, a radiaciones ionizantes o al arsénico incrementó el riesgo de aparición de carcinomas cutáneos después del tratamiento PUVA. Dado que la dosis de metoxaleno que se administra con UVADEX® es unas 200 veces menor que con el tratamiento PUVA y que la piel no se expone a dosis acumuladas elevadas de luz UVA, el riesgo de presentar cáncer de piel tras el tratamiento con UVADEX® podría ser inferior.

El metoxaleno fue carcinógeno en ratas macho a las que les administró mediante sonda oral cinco días semanales en dosis de 37.5 y 75 mg/kg durante 103 semanas. La dosis de 37.5 mg/kg es unas 1900 veces mayor que una dosis única humana de metoxaleno durante el tratamiento con fotoaféresis extracorpórea en términos de superficie corporal. Las lesiones neoplásicas observadas en las ratas fueron adenomas y adenocarcinomas del epitelio de los túbulos renales, carcinoma o carcinoma escamocelular de la glándula de Zymbal y adenomas alveolares o bronquiolares. Por vía tópica o intraperitoneal, el metoxaleno es un potente fotocarcinógeno en los ratones albinos y en los ratones sin pelo.

El metoxaleno es mutágeno en la prueba de Ames cuando se emplea activación con S9. Sin activación con S9 ni luz UV, el metoxaleno es clastógeno *in vitro* (intercambio de cromátides hermanas y aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino). El metoxaleno también causa daños en el ADN, entrecruzamiento intercatenario y errores de reparación del ADN.

### Embarazo

El metoxaleno puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Dosis de entre 80 y 160 mg/kg/día administradas durante la organogénesis causaron una toxicidad fetal significativa en ratas. La menor de dichas dosis, 80 mg/kg/día, es más de 4000 veces mayor que una dosis única de UVADEX® en términos de mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad fetal se asoció con una toxicidad materna significativa (adelgazamiento, anorexia y aumento del peso hepático relativo). Los signos de toxicidad fetal incluyeron una mayor mortalidad fetal, aumento de las resorpciones, muerte fetal tardía, disminución del número de fetos por camada y menor peso fetal. El metoxaleno provocó un aumento de las malformaciones y variaciones esqueléticas con dosis de 80 mg/kg/día o mayores. No existen estudios adecuados y bien controlados del metoxaleno en mujeres embarazadas. Si se utiliza UVADEX® durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras recibe UVADEX®, deberá ser informada del posible peligro para el feto. A las mujeres con posibilidades de embarazo se les deberá recomendar que eviten quedar embarazadas.

### Fotosensibilidad

Fotosensibilidad

En los paciente tratados con UVADEX® puede producirse fotosensibilidad grave. Advierta a los pacientes que deben usar lentes de sol envolventes que absorban los rayos UVA, cubrirse la piel expuesta o utilizar protección solar (de factor 15 o mayor) y evitar cualquier exposición a luz solar durante las 24 horas siguientes a la fotoaféresis. Consulte el apartado **Precauciones** si desea información adicional.

## PRECAUCIONES

### Generales

#### DEGENERACIÓN ACTÍNICA

La exposición a la luz solar y/o a la radiación ultravioleta luego de la administración de metoxaleno puede causar «envejecimiento prematuro» de la piel.

#### CARCINOMAS BASOCELULARES

Dado que los psoralenos por vía oral pueden aumentar el riesgo de cánceres de piel, se deberá controlar de forma rigurosa a los pacientes que presenten múltiples carcinomas basocelulares o tengan antecedentes de carcinomas basocelulares.

#### QUEMADURAS CUTÁNEAS GRAVES

Superar las dosis recomendadas de metoxaleno o no respetar las precauciones puede dar lugar a quemaduras graves por radiación UVA o luz solar (incluso a través de las ventanas). Advierta a los pacientes que eviten

cualquier exposición a la luz solar en las 24 horas siguientes a la fotoaféresis.

### FORMACIÓN DE CATARATAS

La exposición a grandes dosis de luz UVA provoca cataratas en los animales. El metoxaleno por vía oral produce una exacerbación de dicha toxicidad. La concentración de metoxaleno en el cristalino humano es proporcional a su concentración sérica. Aunque las concentraciones séricas de metoxaleno son sustancialmente menores tras el tratamiento extracorpóreo con UVADEX® que tras su administración por vía oral, si el cristalino se expone a la luz UVA en presencia de metoxaleno, la fotoactivación del fármaco puede hacer que los aductos se unan a biomoléculas del cristalino. Protegiendo el cristalino de la luz UVA, el metoxaleno se elimina por difusión en aproximadamente 24 horas.

Los pacientes que utilizan una protección ocular adecuada tras el tratamiento con PUVA (metoxaleno oral) no parecen presentar mayor riesgo de aparición de cataratas; la incidencia de cataratas en dichos pacientes a los cinco años de su primer tratamiento es aproximadamente la misma que en la población general.

Indíqueles a los pacientes, haciendo hincapié, que deben utilizar lentes de sol envolventes que absorban los rayos UVA durante las 24 horas siguientes al tratamiento con UVADEX®. Deberán llevar puestos los lentes en todo momento cuando estén expuestos a la luz solar directa o indirecta, tanto si están al aire libre como si la exposición es a través de una ventana.

### TROMBOEMBOLIA VENOSA Y ARTERIAL

Se han reportado eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración de UVADEX® mediante sistemas de fotoaféresis para el tratamiento de pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, patología para la que UVADEX® no está autorizado.

### Información para los pacientes

Es necesario decirles a los pacientes, haciendo hincapié, que deben usar lentes de sol envolventes que absorban los rayos UVA y cubrirse la piel expuesta o utilizar protección solar (de factor 15 o mayor) durante las 24 horas siguientes al tratamiento con metoxaleno, tanto si se exponen a la luz del sol directa o indirecta al aire libre como si la exposición es a través de una ventana.

### Interacciones medicamentosas

Véase el apartado **Advertencias**.

### Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

Véase el apartado **Advertencias**.

### Madres lactantes

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, es necesario tomar precauciones al administrar metoxaleno a una mujer lactante.

### Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad en niños. Los peligros teóricos del tratamiento a largo plazo incluyen las posibilidades de carcinogenia y formación de cataratas que se describen en el apartado **Advertencias**, así como la probable degeneración actínica, también descrita en dicho apartado.

### Pacientes con insuficiencia hepática o renal

UVADEX® no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### Insuficiencia renal

Aunque se ha tratado mediante fotoaféresis con UVADEX® a trasplantados renales que tenían mala función renal, existe poca información adicional sobre el uso de UVADEX® en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal. En los receptores de trasplante renal sometidos a fotoaféresis no se han reportado disminuciones de la dosis ni prolongación de la protección frente a la luz UV.

#### Insuficiencia hepática

No existe información específica sobre el uso de fotoaféresis con UVADEX® en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la exposición sistémica al metoxaleno es muy escasa, es improbable que los pacientes con insuficiencia hepática grave corran más riesgo que los pacientes con una función hepática normal. Sin embargo, deberán sopesarse los posibles beneficios y los riesgos de la fotoaféresis antes de iniciar el procedimiento.

### REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios de la fotoaféresis (UVADEX® utilizado con el sistema de fotoaféresis THERAKOS®) se asociaron fundamentalmente a una hipotensión arterial secundaria a las variaciones en el volumen extracorpóreo (>1 %). En el estudio CTCL 3 (UVADEX®) se reportaron seis eventos adversos cardiovasculares graves en cinco pacientes (5/51, 10 %). Cinco de esos seis eventos no tenían relación con la fotoaféresis ni alteraron los tratamientos de fotoaféresis programados. Un paciente (1/51, 2 %) con cardiopatía isquémica presentó, después del primer día de fotoaféresis, una arritmia que se resolvió al día siguiente. También se reportaron seis infecciones en cinco pacientes. Dos de esos seis eventos fueron infecciones del catéter de Hickman en un paciente que no interrumpieron las fotoaféresis programadas. Las otras cuatro infecciones no tenían relación con la fotoaféresis ni alteraron los tratamientos programados.

### POSTCOMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas reportadas tras la comercialización incluyen náuseas, disgeusia, reacción de fotosensibilidad, pirexia y reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia y erupción cutánea.

### SOBREDOSIS

En caso de sobredosis se deberá mantener al paciente en un cuarto oscuro durante al menos 24 horas.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Los tratamientos con UVADEX<sup>®</sup> suponen la extracción de leucocitos, su fotoactivación y la reinfusión de las células fotoactivadas. La solución estéril UVADEX<sup>®</sup> (metoxaleno) se suministra en frascos ampola de 10 ml que contienen 200 µg de metoxaleno (concentración de 20 µg/ml). Deberá consultarse el Manual del usuario del sistema de fotoaféresis THERAKOS<sup>®</sup> CELLEX<sup>®</sup> antes de usar este producto. UVADEX<sup>®</sup> no debe diluirse. El contenido del frasco ampola debe inyectarse en el sistema de fotoaféresis THERAKOS<sup>®</sup> CELLEX<sup>®</sup> inmediatamente después de extraerlo con una jeringa. No se lo inyecte directamente a los pacientes. El frasco ampola de UVADEX<sup>®</sup> es exclusivamente para un solo uso. Cualquier cantidad de UVADEX<sup>®</sup> que no se use durante un procedimiento deberá desecharse de inmediato. Dado que el PVC y los plásticos pueden absorber UVADEX<sup>®</sup>, únicamente deberán emplearse los kits de procedimiento que se suministran con el sistema de fotoaféresis THERAKOS<sup>®</sup> CELLEX<sup>®</sup> para administrar este medicamento. Luego de extraer UVADEX<sup>®</sup> con una jeringa de plástico deberá inyectarse de inmediato en la bolsa de fotoactivación. El UVADEX<sup>®</sup> expuesto a una jeringa de plástico durante más de una hora deberá desecharse.

Durante el uso del sistema de fotoaféresis THERAKOS<sup>®</sup> CELLEX<sup>®</sup> se calculará la dosis de UVADEX<sup>®</sup> para cada aplicación en función del volumen de tratamiento.

- La cantidad prescrita de UVADEX<sup>®</sup> deberá inyectarse en la bolsa de recirculación antes de la fase de fotoactivación aplicando la fórmula:

VOLUMEN DE TRATAMIENTO × 0.017 = ml de UVADEX<sup>®</sup> para cada tratamiento

Ejemplo: volumen de tratamiento de 240 ml × 0.017 = 4.1 ml de UVADEX<sup>®</sup>

## Frecuencia/esquema de tratamiento

Esquema de tratamiento normal

El tratamiento se administra cada cuatro semanas en dos días consecutivos durante un mínimo de siete ciclos de tratamiento (seis meses).

Esquema de tratamiento acelerado

Si la evaluación del paciente durante el cuarto ciclo de tratamiento (aproximadamente tres meses) pone de manifiesto un aumento en el puntaje cutáneo respecto al puntaje inicial, puede aumentarse la frecuencia de tratamiento a dos tratamientos consecutivos cada dos semanas. Si luego de cuatro semanas consecutivas se logra una mejora de 25 % en el puntaje cutáneo, se puede reanudar el esquema de tratamiento normal. Los pacientes que se mantengan con el esquema de tratamiento acelerado pueden recibir un máximo de 20 ciclos. No existen datos clínicos probatorios que demuestren que tratar con UVADEX<sup>®</sup> durante más de seis meses o aplicar un esquema diferente aporte beneficios adicionales. En el estudio CTCL 3, 15 de las 17 respuestas se observaron en los seis primeros meses de tratamiento y solo dos de los pacientes presentaron respuesta pasados seis meses.

## PRESENTACIÓN

Solución estéril UVADEX<sup>®</sup> (metoxaleno), 20 µg/ml en frascos ampola de vidrio color ámbar de 10 ml (NDC 64067-216-01) y cajas de 12 frascos ampola (NDC 64067-216-01). Un frasco ampola de 10 ml contiene 200 microgramos de metoxaleno. El medicamento debe almacenarse a temperaturas de entre 59 °F (15 °C) y 86 °F (30 °C).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publicación N.º 83-2621. De venta en Superintendente de documentos. Oficina Editorial del Gobierno de los EE. UU., Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report, Guidelines for Handling of Parenteral Antineoplastics. JAMA, 1985; 2.53 (11): 1590–1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Disponible de: Louis P. Jeffrey, ScD., Director, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Facultad de farmacia y ciencias de la salud de Massachusetts, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. Med J Australia, 1983; 1:426–428.
5. Jones, RB, et al. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from The Mount Sinai Medical Center. CA- A Cancer Journal for Clinicians, 1983;(Sept/Oct) 258–263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin of Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J. Hosp Pharm, 1990;47:1033–1049.
7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA Work-Practice Guidelines), AM J. Health-Syst Pharm, 1996; 53: 1669–1685.

Fabricado por Patheon Manufacturing Services LLC, Greenville, NC 27834  
Para Therakos, Inc., Bedminster, NJ 07921

Marzo de 2021  
NDA 20-969  
1460544H\_US

Las marcas comerciales son propiedad de una empresa de Mallinckrodt. Véase la lista de patentes en <https://www.mallinckrodt.com/patents/>