

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxsoralen 20 Mikrogramm/ml-Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Methoxsalen.

Eine Ampulle zu 5 ml enthält 100 Mikrogramm Methoxsalen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 10,4 mg Ethanol 96%; 17,7 mg Natrium pro Ampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Modifikation einer Blutfraktion

Klare, farblose Lösung

pH-Wert 5,0 bis 7,0

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Oxsoralen wird angewendet bei Erwachsenen zur extrakorporalen Anwendung zur palliativen Therapie der fortgeschrittenen Phase von kutanem T-Zell-Lymphom bei Patienten, die auf andere Therapieformen nicht angesprochen haben.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Erwachsene*

Bei jeder Photopherese-Therapie mit Methoxsalen wird die Dosierung, dem Therapievolumen entsprechend, mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

Behandlungsvolumen x 0,017 ml Oxsoralen für jede Behandlung

Zum Beispiel: Behandlungsvolumen = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml Oxsoralen

##### *Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxsoralen bei Kindern und Jugendlichen ist in dieser Indikation nicht erwiesen.

##### *Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen*

Oxsoralen wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht klinisch geprüft.

Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme vor und während der Therapie sind anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

##### Art der Anwendung

## Extrakorporale Anwendung.

### *Hinweis:*

Die extrakorporale Photochemotherapie darf nur von Personen und Institutionen durchgeführt werden, die eine Spezialausbildung und geeignete Einrichtungen auf diesem Gebiet besitzen. Eine Psoralen- und Ultraviolett-Bestrahlungstherapie sollte unter der kontinuierlichen Aufsicht eines entsprechen geschulten Arztes erfolgen.

Den Arbeitsanweisungen für das Verfahren (entsprechend der Herstellerfirma der verwendeten Geräte und/oder entsprechend der aktuellen Leitlinien) ist unbedingt Folge zu leisten.

Den Inhalt der Ampulle niemals dem Patienten direkt injizieren, da für die direkte Injektion keine Studien beim Menschen vorliegen.

Beim Photopherese-Prozess werden die Bestandteile des Vollblutes getrennt. Die Erythrozyten sowie überschüssiges Blutplasma werden zum Patienten sofort zurückgeführt, während der Buffy-Coat (Leukozyten-angereichertes Blut) und etwas Plasma gesammelt, mit Oxsooralen versetzt, mit UV-Licht bestrahlt und dem Patienten anschließend wieder infundiert werden.

Folgende Grundregeln sind dabei zu beachten:

- Der Hämatokrit der separierten Blutfraktion darf nicht über 5% liegen, um die Einwirkung der UVA-Strahlung nicht abzuschirmen und die Wirksamkeit der Behandlung damit herabzusetzen.
- Die Leukozyten werden vor der Bestrahlung mit UVA-Licht (im Bestrahlungsbeutel) mit Heparin, isotoner Kochsalzlösung und der vorgeschriebenen Menge von Oxsooralen versetzt.
- Die zur Therapie gesammelten Volumina können abhängig von Körpergewicht, Blutvolumen und Behandlungsmethode (On- oder Off-line-Methode) differieren (von 120 bis 540 ml).
- Während der Photoaktivierung wird das Leukozyten-angereicherte Blut einer Bestrahlung mit UVA-Licht (1 bis 2 J/cm<sup>2</sup>) ausgesetzt.
- Am Ende des Photoaktivierungszyklus werden die photoaktivierten Zellen dem Patienten durch intravenöse Tropfinfusion reinfundiert; die empfohlene Reinfusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.
- Der Vorgang zur Sammlung des Buffy-Coat wird bis zu 6-mal wiederholt und die gesamte Photopherese-Prozedur dauert insgesamt ungefähr 3 bis 4 Stunden.
- Während der Therapie sind der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur des Patienten zu kontrollieren.

### Dauer der Anwendung

Während der ersten 3 Monate wird empfohlen, die Behandlungen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen alle 2 bis 4 Wochen durchzuführen. Anschließend wird der 2-tägige Behandlungszyklus alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Kürzere Therapiefrequenzen führen nachweislich nicht zu einem höheren Erfolg. Zum Zeitpunkt des maximalen Ansprechens auf die Therapie sind durch langsames Ausschleichen die Intervalle auf 4 bis 8 Wochen zu verlängern, und als Erhaltungstherapie alle 8 Wochen fortzusetzen.

Die Photopherese-Therapie ist für mindestens 6 Monate durchzuführen. Bei Patienten, die auf die Therapie gut ansprechen, oder bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung bei guter Lebensqualität erreicht werden kann, kann die Photopherese 2 Jahre oder länger andauern.

Hierbei handelt es sich um eine allgemeine Richtlinie. Der Therapiezyklus kann entsprechend dem jeweiligen Krankheitsbild und dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Psoralenverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitig bestehender maligner Hauttumor (z.B. Melanom, Basaliom)
- Photosensibilisierungserkrankung (z.B. Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes oder Albinismus)
- Anwendung bei sexuell aktiven Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, sofern während der Behandlung keine adäquate Methode der Empfängnisverhütung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.6)
- Aphakie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Gegenanzeigen für das Photopherese-Verfahren:

- Unfähigkeit, den transienten Volumenverlust zu tolerieren (z.B. aufgrund von schwerer Herzerkrankung, schwerer Anämie usw.)
- vorangegangene Splenektomie
- Gerinnungsstörung
- Leukozytenzahl über 25.000/mm<sup>3</sup>

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die extrakorporale Photochemotherapie darf nur von Personen und Institutionen durchgeführt werden, die eine Spezialausbildung und geeignete Einrichtungen auf diesem Gebiet besitzen. Eine Psoralen- und Ultraviolett-Bestrahlungstherapie sollte unter der kontinuierlichen Aufsicht eines entsprechen geschulten Arztes erfolgen.

Da unter anderem irreversible Augenschäden als Nebenwirkungen auftreten können, sollte der Patient vollständig über die Risiken vom Arzt informiert werden, die bei einer solchen Therapie bestehen.

Oxsooralen darf ausschließlich *ex vivo* verwendet und muss direkt zu den separierten Leukozyten beigemischt werden. Für den Fall, dass während des Verfahrens Schädigungen des Blutes auftreten, darf das Blut dem Patienten nur dann reinfundiert werden, wenn keine Hämolyse aufgetreten ist.

#### Hypotonie

Während der Behandlungsphase kann bei einigen Patienten vorübergehend erniedrigter Blutdruck auftreten. Dieser ist bei den meisten Patienten asymptomatisch und verschwindet wieder nach Reinfusion des Blutes. Gelegentlich muss aber während der Photopherese eine Kochsalzlösung infundiert werden, um den Blutdruck zu stabilisieren. Patienten, die normalerweise Antihypertensiva einnehmen, sollten mit der Einnahme das Ende der Photopherese-Therapie abwarten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Hypertriglyceridämie

Bei Patienten mit einem erhöhten Triglycerid-Spiegel im Blut ist die Wirkung des Verfahrens möglicherweise eingeschränkt, da die Photopherese-Geräte in diesem Fall die weißen Blutkörperchen nicht von dem fettreichen Blut trennen können. Daher sollten Patienten, bei denen eine Photopherese-Behandlung durchgeführt wird, vorher fasten, und der Triglycerid-Spiegel sollte zu Behandlungsbeginn niedriger als 300 mg/dl sein.

#### Kataraktogenizität

Hochdosierte UVA-Bestrahlung verursacht Katarakt bei Tieren, ein Effekt, der durch die orale Verabreichung von Methoxsalen verstärkt wird. Da die Konzentration von Methoxsalen in der menschlichen Linse proportional zum Serumspiegel ist, ist die Konzentration nach einer *ex vivo* Methoxsalen-Behandlung (mit Oxsooralen) im Vergleich zu der nach oraler Verabreichung

beobachteten Konzentration wesentlich geringer. Nichtsdestotrotz kann die photochemische Wirkung zu einer irreversiblen Bindung von Methoxsalen an die Protein- und DNA-Komponenten der Linse führen, wenn die Linse einer UVA-Strahlung ausgesetzt und gleichzeitig Methoxsalen in der Linse vorhanden ist. Aus diesem Grund sollten die Augen der Patienten während des Behandlungszyklus und während der darauffolgenden 24 Stunden durch eine rundum abschließende, UVA-undurchlässige Sonnenbrille vor UVA-Einstrahlung geschützt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Ungünstige Auswirkungen auf die Haut

Nach oraler Verabreichung von Psoralen (wobei die Serumkonzentrationen 200 ng/ml überschreiten können) können bei Einwirkung von Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung (selbst durch Fensterscheiben) ernsthafte Verbrennungen und langfristig eine "vorzeitige Alterung" der Haut auftreten.

Die extrakorporale Anwendung von Oxsoralen ist mit einer wesentlich geringeren systemischen Einwirkung von Methoxsalen verbunden (mehr als 80% der Blutproben, die 30 Minuten nach der Reinfusion des photoaktivierten Buffy-Coat genommen wurden, wiesen Methoxsalen-Spiegel < 10 ng/ml auf, und die durchschnittliche Methoxsalen-Konzentration im Plasma betrug etwa 25 ng/ml). Der Grad der Phototoxizität solcher Spiegel ist jedoch nicht systematisch untersucht worden. Daher sollen die Patienten sich vorsichtshalber während der ersten 24 Stunden nach der Photopherese-Behandlung nicht dem Sonnenlicht aussetzen.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Da die hepatische Biotransformation für die Ausscheidung über den Urin notwendig ist, könnte eine Leberfunktionsstörung eine verlängerte Halbwertszeit von Methoxsalen bewirken. Das kann zu einer längeren Lichtempfindlichkeit führen. Vorsichtsmaßnahmen gegen Sonneneinstrahlung sind daher bei Patienten mit Lebererkrankungen gegebenenfalls zeitlich auszudehnen.

Über die Anwendung der Photopherese mit Oxsoralen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind keine speziellen Informationen verfügbar.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Obwohl mehrere Empfänger von Nierentransplantaten mit geringer Nierenfunktion eine Photopherese-Behandlung erhalten haben, sind nur wenig zusätzliche Informationen über die Verwendung von Methoxsalen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verfügbar. Bei den wenigen Empfängern von Nierentransplantaten, die einer Photopherese-Behandlung unterzogen wurden, gab es keinerlei zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen, wie etwa eine Reduzierung der Dosis oder eine zeitliche Verlängerung des Schutzes vor UV-Licht, und die Behandlungen wurden gut vertragen und waren effektiv.

#### Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol): Bei einem angenommenen Behandlungsvolumen von 240 ml werden dem Patienten 4,1 ml Oxsoralen und damit 8,528 mg Alkohol (2,08 mg Alkohol/ml) zugeführt.

Bei extrakorporaler Anwendung ist zu erwarten, dass die systemische Belastung gering ist, und eine klinische Auswirkung konnte noch nicht festgestellt werden. Der verschreibende Arzt sollte jedoch auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln achten. Besondere Vorsicht ist bei Lebererkrankung, Alkoholismus, Epilepsie, Gehirnverletzung oder Gehirnerkrankung angeraten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Phenytoin*

Die Verstoffwechslung von Psoralenen kann durch Phenytoin beschleunigt werden. Ein Ausbleiben des Therapieerfolges mit Methoxsalen kann, bei gleichzeitiger Verabreichung, auf diese Interaktion zurückzuführen sein.

#### *Tolbutamid*

Im Blut ist Methoxsalen stark an Albumin gebunden, kann aber insbesondere durch Tolbutamid verdrängt werden. Die begleitende Verwendung von Methoxsalen und Tolbutamid kann zu einer verstärkten Photosensibilität führen.

#### *Cytochrom P450*

Methoxsalen wird über Cytochrom P450 (CYP1A2) metabolisiert. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP1A2 metabolisiert werden (Melatonin, Xanthine wie Koffein oder Theophyllin), Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Einnahme kann zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Methoxsalen führen und in der Folge eine längere Lichtempfindlichkeit des Patienten verursachen.

Obwohl gezeigt wurde, dass Methoxsalen hinsichtlich der hepatischen Enzyme sowohl induzierend als auch inhibierend wirken kann, scheint es beim Menschen vorrangig stark inhibierend auf die mikrosomalen oxidativen Metabolismusprozesse zu wirken. Daher ist zu erwarten, dass Interaktionen zwischen Methoxsalen und anderen Arzneimitteln auftreten, in deren Metabolismus das Cytochrom P450-System (im Speziellen CYP1A2) involviert ist. Die Clearanceraten von Koffein waren nach einer Methoxsalen-Behandlung merklich reduziert. Es wurden sowohl konjugierte als auch unkonjugierte Metaboliten identifiziert, die aber keine pharmakologisch relevante Aktivität besitzen.

#### *Photosensibilisierende Medikamente*

Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Medikation mit zytotoxischen oder anderen photosensibilisierenden Substanzen geboten:

Fluorchinolone, Furosemid, Retinoide, Sulfonylharnstoffe, Anthralin, Steinkohlenteer, Griseofulvin, Nalidixinsäure, Sulfonamide, Tetrazykline, halogenierte Salicylanilinderivate, Thiazide, Phenothiazine, Methylenblau, Toluidinblau, Bengalrosa, Methylorange, orale Antikoagulantien der Cumarinreihe.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Sowohl Männer als auch Frauen, die mit Oxsoralen behandelt werden, müssen geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, und zwar sowohl während als auch nach Beendigung der Photopherese-Therapie.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Methoxsalen bei Schwangeren vor, daher ist es während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Präklinische Daten weisen auf eine mögliche fötale Schädigung durch Methoxsalen hin, wenn das Arzneimittel bei trächtigen Tieren angewendet wird.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methoxsalen in die Muttermilch übergeht, daher darf es während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

Zur Fertilität liegen keine klinischen Daten vor.

Präklinische Daten weisen darauf hin, dass die Langzeitexposition hoher Dosen von oral zugeführten Psoralenen negative Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität haben kann.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch die besondere Technik der extrakorporalen Arzneimittel-Applikation ist ein vorübergehendes Auftreten von kardiovaskulärer Instabilität möglich. Außerdem haben die Patienten nach der Photopherese-Behandlung Sonnenbrillen zu tragen (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollen die Patienten unmittelbar nach der Photopherese keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit extrakorporalem Methoxsalen behandelt wurden, waren phototoxische Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen, kongestive Herzinsuffizienz und niedriger Blutdruck. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch.

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10,
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10,
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100,
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000,
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Infekte	
<b>Augenerkrankungen</b>	
	Phototoxische Reaktionen wie Kataraktbildung und Chorioretinitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Niedriger Blutdruck Schwindel	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit Erbrechen	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
	Phototoxische Reaktionen wie Pruritus oder Erythembildung (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
	Fieber (2 bis 12 Stunden nach der Behandlung kann leichtes Fieber auftreten)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Komplikation des venösen Zugangs nach wiederholter Venenpunktion	

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Gefährliche Überdosierungen von extrakorporal verabreichtem Methoxsalen sind extrem unwahrscheinlich – es sind keine Fälle bekannt.

Die wahrscheinlichsten Symptome bei oraler Überdosierung sind Übelkeit, heftiges Erbrechen und Schwindel.

Im Falle einer Überdosierung von Methoxsalen sollte der Patient mindestens 24 Stunden in einem abgedunkelten Raum verbringen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunstimulanzien  
ATC-Code: L03AX

#### Wirkmechanismus

Methoxsalen ist ein photosensibilisierender Wirkstoff. Obwohl die Photochemotherapie seit vielen Jahren klinisch angewendet wird, konnte der Wirkmechanismus der Therapie bislang noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Es wird angenommen, dass bei den molekularen Prozessen, die zum apoptotischen Zelltod führen, die Interkalation von Methoxsalen in das doppelsträngige DNA-Molekül innerhalb des Nukleus beteiligt ist. An den bei diesem Einlagerungsprozess gebildeten Nukleinsäure-Furokumarinkomplexen sind schwache Bindungskräfte, wie Van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbindung und hydrophile Kräfte beteiligt. Diese Bindungen lassen sich leicht aufheben, und bei Fehlen einer Photoaktivierung sind sie ohne pharmakologische Folgen. Bei der Aktivierung durch Absorption von UVA-Licht jedoch geht Methoxsalen eine Verbindung mit den Pyrimidinbasen der Nukleinsäure (Thymin, Cytosin und Uracil) ein und bildet kovalente Cross-Links zwischen den beiden DNA-Strängen. Die Reaktion erfolgt in wenigen Mikrosekunden, und wenn die Bestrahlung beendet wird, geht der arzneilich wirksame Bestandteil sofort wieder in seine inerte Form über.

Der Wirkmechanismus des Photopherese-Vorganges wurde durch Beobachtung bestimmter, die Apoptose auslösender Proteinen (*bcl-2* und *fas*) untersucht. Im peripheren Blut befindliche Lymphozyten wurden unmittelbar vor und 24 Stunden nach der Behandlung isoliert, und die Menge von *bcl-2* und *fas* wurde im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass nach der Behandlung der Anteil an *fas*-Proteinen signifikant erhöht war, *bcl-2* blieb unbeeinflusst. Auch zeigte sich durch den Photopherese-Vorgang eine Erhöhung des Anteils apoptotischer Zellen in kultivierten Lymphozyten. Es scheint, dass diese apoptotischen Zellen von dendritischen Zellen aufgenommen und als Antigen präsentiert werden, womit eine spezifische zellvermittelte Immunantwort in Gang gesetzt und getriggert wird.

Der tatsächliche Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Bildung der Photoaddukte führt zu den antiproliferativen Effekten auf die Lymphozyten, die dann innerhalb eines Zeitraums von etwa 72 Stunden absterben. Dieser Akuteffekt auf die T-Zelle ist wahrscheinlich ein geringerer Effekt in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit. Es gibt zunehmend mehr Beweise für die Annahme, dass die Photopherese möglicherweise

eine Immunmodulation bewirkt, die zu einer Verstärkung der systemischen Antitumorreaktionen führt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

41 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (CTCL, GvHD, systemische Sklerose) wurden insgesamt 1.210 Photopherese-Behandlungen unterzogen. Die CTCL-Patienten mit Erythrodermie und erhaltener Immunkompetenz sprachen am besten an, aber auch fortgeschrittenes CTCL im Tumorstadium konnte erfolgreich behandelt werden.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Verabreichung

Bei der Photopherese werden die Bestandteile des Vollblutes getrennt. Die roten Blutkörperchen sowie überschüssiges Blutplasma werden dem Patienten sofort rückinfundiert, während der Buffy-Coat (Leukozyten-angereichertes Blut) und etwas Plasma gesammelt werden, mit Methoxsalen behandelt, UVA-Licht (320 bis 400 nm) ausgesetzt und dem Patienten im Anschluss daran wieder injiziert oder infundiert werden.

Die extrakorporal zu verabreichende Menge an Methoxsalen wurde an 16 Patienten mit der Menge an oral zu applizierendem Methoxsalen verglichen, welche notwendig ist um denselben Wirkstoffspiegel in der Leukozytenfraktion zu erreichen. Bei extrakorporaler Administration wird 1/250 bis 1/500 der oralen Menge zugeführt.

#### Verteilung und Biotransformation

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Methoxsalen wird in der Leber durch Hydroxylierung und Glukuronisierung nahezu vollständig metabolisiert.

#### Elimination

Die Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden. 90% der zugeführten Dosis finden sich nach 6 bis 8 Stunden im Harn.

Pharmakokinetische Studien speziell bei leber- oder niereninsuffizienten Patienten sowie bei älteren Patienten, Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinisch wurden Nebenwirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die erheblich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die chronische Verabreichung von 12 mg/kg täglich über 1 Jahr bei Mäusen führte zu keinen toxischen Wirkungen. In Kombination mit UV-Licht (320 bis 400 nm) führte die chronische i.p.-Gabe von 4 mg Methoxsalen zu toxischen Reaktionen an Haut und Leber. Eine Okulotoxizität wurde für Methoxsalen in Kombination mit UVA-Licht festgestellt.

Das Potential für Phototoxizität wurde an Tiermodellen ausführlich untersucht. Manifestationen von phototoxischen Reaktionen wurden in Haut und Auge nach oraler Verabreichung sowie in der Leber nach intraperitonealer Gabe festgestellt. Studien am Menschen haben gezeigt, dass phototoxische Reaktionen unwahrscheinlich sind, sofern die systemische Exposition nicht mindestens 30 ng/ml erreicht.

Bei Dosierungen zwischen 15 bis 150 mg/kg/Tag zeigte sich bei Ratten dosisabhängig eine Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit. Wachstum, Lebensfähigkeit und morphologische Entwicklung der Föten wurden ungünstig beeinflusst.

Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Methoxsalen die Anfälligkeit für die Entstehung von Hautkarzinomen als Folge der Einwirkung von UV-Licht erhöhen kann. Über eine Zunahme von renalen und subkutanen Tumoren sowie von Lungentumoren bei männlichen Ratten nach oraler Gabe von Methoxsalen in Dosierungen von 37,5 und 75 mg/kg/Tag über einen Zeitraum bis zu 2 Jahren wurde berichtet.

Es zeigte sich, dass nicht photoaktiviertes Methoxsalen Genmutationen in Bakterien sowie chromosomale Abweichungen und Schwesterchromatidenaustausch in Säugerzellen induziert.

Basierend auf dem Wirkmechanismus von Methoxsalen können teratogene bzw. embryotoxische Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid

Ethanol 96%

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Methoxsalen kann von PVC und anderen Kunststoffen aufgenommen werden.

Nachdem die Oxsooralen-Lösung in eine Plastikspritze aufgezogen wurde, ist sie sofort in den Photoaktivierungsbeutel zu injizieren.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasampullen (Typ I) zu 5 ml

Packungen zu 5, 25, 50 und 5 x 25 Ampullen (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Oxsooralen darf nicht verdünnt werden.

Den Inhalt der Ampulle niemals direkt dem Patienten injizieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 135270

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.10.2019

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2019

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.