

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxsoralen, 10 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka miękka zawiera 10 mg metoksalenu (*8-Methoxypsoralen*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej w ramach terapii PUVA (Psoralen+ promieniowanie UV-A).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Oxsoralen może być przepisany jedynie przez lekarzy specjalistów doświadczonych w terapii PUVA i stosowany zgodnie z zaleconymi przez nich instrukcjami.

Leczenie polega na doustnym przyjmowaniu produktu leczniczego Oxsoralen (w celu uaktywnienia światłoczułości) oraz następnie naświetlaniu promieniowaniem ultrafioletowym UV-A za pomocą specjalnych lamp (metoda fotochemioterapii – PUVA).

Dawkowanie

Zalecana dawka:

<u>Masa ciała</u>	<u>Dawka produktu leczniczego Oxsoralen</u>
do 40 kg	10 mg
40 – 50 kg	20 mg
50 – 60 kg	30 mg
powyżej 60 kg	40 mg (maksymalnie do 50 mg)

U pacjentów, którzy wykazują małą wrażliwość na promieniowanie UV, należy zwiększyć dawkę, aby uniknąć zbyt długiego naświetlania.

Opis procedur PUVA:

Oxsoralen powinien być podawany godzinę przed naświetlaniem promieniowaniem UV-A. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić test wrażliwości na promieniowanie w celu określenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego Oxsoralen oraz czasu naświetlania promieniowaniem UV-A. Po upływie jednej godziny od podania kapsułki, pacjent naświetlany jest zwiększającymi się dawkami promieniowania UV-A poczynając od małej dawki początkowej. Test powinien być przeprowadzony na najwrażliwszych częściach ciała (okolica pośladkowa, okolica pachwinowa). Minimalna dawka

fototoksyczna (powstanie najmniejszego zauważalnego rumienia) określona w ten sposób będzie pierwszą dawką terapeutyczną. Na początku, leczenie powinno być przeprowadzane raz na dobę, nie częściej niż cztery razy w tygodniu. Dotyczy to również przyjmowania produktu leczniczego OxSORALEN. Po dwóch kolejnych dniach naświetlań, należy zachować jednodniową przerwę. Konieczny jest jeden dzień bez zabiegu.

Po ustąpieniu objawów klinicznych łuszczycy, terapia ciągła może być zamieniona na terapię przerywaną z zastosowaniem tych samych dawek: terapia PUVA dwa razy w tygodniu przez jeden miesiąc, następnie raz w tygodniu przez kolejny miesiąc, pod warunkiem, że u pacjenta nie ma objawów łuszczycy. Jeśli u pacjenta nie ma objawów choroby po zakończeniu dwumiesięcznej terapii przerywanej, terapia może zostać zakończona, ponieważ w takich przypadkach możliwa jest długotrwała remisja.

Całkowita dawka metoksalenu oraz promieniowania UV-A powinna być utrzymywana na jak najniższym, możliwym stałym poziomie.

Mimo, że efekty przyzwyczajania nie są znane, może być konieczne powolne zwiększanie dawki naświetlania, z uwagi na nasilanie się pigmentacji podczas leczenia. Czas i wielkość dawki powinny być ponownie określone w teście wrażliwości na promieniowanie UV-A.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy OxSORALEN jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania:

Kapsułki powinny być przyjmowane z pożywieniem lub z mlekiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne psoraleny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- Choroby związane z nadwrażliwością na światło jak np.: porfiria skórna późna, porfiria mieszana, porfiria erytropoetyczna, kseroderma pigmentowa, fotodermatozy wielopostaciowe
- Toczeń rumieniowaty
- Albinizm
- Czerniak złośliwy lub rak płaskokomórkowy skóry lub nowotwory skóry w wywiadzie
- Jednoczesne leczenie cytostatykami lub promieniowaniem jonizującym
- Bezsoczewkowość
- Dzieci w wieku poniżej 12 lat
- Okres ciąży i karmienia piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynniki ryzyka, takie jak uprzednio stosowana terapia dziegciem, terapia z użyciem promieniowania UV-B, uprzednie leczenie preparatami z arsenikiem, lub z użyciem promieniowania rentgenowskiego powinny wykluczać, jeśli to możliwe, stosowanie terapii PUVA.

Terapia PUVA może być zastosowana w poniższych przypadkach, wyłącznie jeżeli jest to absolutnie konieczne:

- u pacjentów młodych
- u pacjentów ze skórą typu I i II
- u pacjentów z nowotworami skóry w wywiadzie
- u pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym, kolczystokomórkowym, melanozą Dubreuilh'a, leukodermią pochodzenia zakaźnego (podczas terapii PUVA obszary skóry dotknięte jedną z tych chorób powinny być zakryte przed naświetlaniem!)
- w przypadku opryszczki
- w przypadku zaćmy, zapalenia naczyniówki i siatkówki, jaskry

- u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo – naczyniowego (ci pacjenci powinni być naświetlani w pozycji leżącej).

Mężczyźni aktywni seksualnie oraz kobiety w wieku rozrodczym mogą przyjmować terapię tylko wtedy, gdy stosują odpowiednią skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Fotocemioterapia może być przeprowadzona jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki posiadające przeszkolony personel oraz odpowiednią aparaturę.

Należy używać specjalnych lamp UV-A emitujących stale jednakowe dawki promieniowania UV-A, ale bez istotnej emisji promieniowania UV-B czy UV-C. Należy używać urządzeń do dokładnego pomiaru emitowanej energii (podawanej w dżulach, wyliczenie promieniowania w $J/cm^2pc.$) oraz bezpiecznych urządzeń do naświetlania.

Pacjenci nie powinni opalać się przez 24 godziny przed przeprowadzeniem testu, ponieważ oparzenie słoneczne może zafałszować wyniki testu. W przypadku wystąpienia rumienia pod żadnym pozorem nie wolno zwiększać dawki promieniowania.

Oczy:

Napromieniowanie dużymi dawkami UV-A powoduje zaćmę u zwierząt; działanie to jest wzmocnione podawaniem metoksalenu. Stężenie metoksalenu w ludzkiej soczewce jest proporcjonalne do stężenia w surowicy. Jeśli soczewka wystawiona jest na promieniowanie UV-A, a metoksalen jest wciąż obecny w soczewce, działanie fotochemiczne może prowadzić do nieodwracalnego wiązania metoksalenu z białkami i DNA w soczewce. Dlatego należy nosić okulary przeciwsłoneczne bardzo dobrze chroniące przed promieniowaniem UV-A, co najmniej przez 8 godzin po przyjęciu produktu leczniczego OxSORALEN. Podczas naświetlania promieniami UV-A, oczy muszą być osłonięte odpowiednim, nieprzepuszczającym światła materiałem.

Z uwagi na ryzyko uszkodzenia oczu, pacjenci powinni otrzymać pełną informację o ryzyku jakie niesie za sobą terapia PUVA. Podczas trwania leczenia i następnie w rocznych odstępach należy przeprowadzać badania wzroku.

Skóra:

Po doustnym podaniu psoralenu, narażenie na działanie promieniowania słonecznego (nawet przez zamknięte okna) może prowadzić do ciężkich poparzeń i w dłuższym okresie do przedwczesnego starzenia się skóry. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia raka skóry.

Należy przestrzec pacjenta przed niewłaściwym stosowaniem kapsułek OxSORALEN jako środka ułatwiającego opalanie, co może prowadzić do poważnych uszkodzeń skóry (włączając zagrażające życiu poparzenia i zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry). Pacjenci powinni unikać dłuższego przebywania na powietrzu oraz narażenia na działanie promieniowania słonecznego nawet przez szyby, na 24 godziny przed i co najmniej przez 8 godzin po podaniu produktu OxSORALEN. Nie należy opalać się przez cały czas trwania terapii.

W celu złagodzenia swędzenia można, stosować maści natłuszczające lub antyhistaminowe.

Wątroba:

Upośledzenie czynności wątroby może powodować wydłużenie okresu półtrwania metoksalenu. Może to prowadzić do przedłużającej się fotowrażliwości. U pacjentów z niewydolnością wątroby, okres zachowania środków ostrożności dotyczących związanych z narażeniem na działanie promieniowania słonecznego, może być przedłużony.

Ośrodkowy układ nerwowy:

Istnieje przypuszczenie, że u pacjentów z padaczką migotanie światła fluorescencyjnych lamp UV-A może wyzwać ataki drgawek.

Badania:

Na początku leczenia i następnie co 6 do 12 miesięcy podczas trwania leczenia należy przeprowadzać badania krwi, badania przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych oraz badania czynności wątroby i nerek.

Inne:

U mężczyzn należy dokładnie przykrywać narządy płciowe podczas naświetlania, z uwagi na doniesienia o przypadkach raka płaskokomórkowego skóry w tych obszarach ciała. U kobiet należy okrywać narządy płciowe, jeśli naświetlanie następuje w pozycji leżącej.

Informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego:

Anidrisorb, jeden ze składników otoczki kapsułki zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenytoina może zaburzać działanie metoksalenu.

Metoksalen mocno wiąże się z białkami osocza, ale może być przesunięty z tego miejsca wiązania, szczególnie przez tolbutamid. Jednoczesne stosowanie metoksalenu i tolbutamidu może prowadzić do zwiększenia fotowrażliwości. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leczenie z zastosowaniem leków cytotoksycznych lub innych substancji uwrażliwiających na światło, jak ditranol, smoła pogazowa i jej pochodne, gryzeofulwina, kwas naliksydowy, sulfonamidy, tetracykliny, pochodne chlorowcowanych salicyloanilidów, tiazidy, fenotiazyna, sulfonylomocznik, niektóre barwniki organiczne, takie jak: błękit metylenowy, błękit toluidyny, róż bengalski, oranż metyloowy oraz doustne leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny.

Jednoczesne podawanie retinoidów jest możliwe i może zmniejszyć ryzyko nawrotu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacjęCiąża

Ze względu na brak wystarczających danych na temat stosowania metoksalenu u kobiet ciężarnych, produktu leczniczego Oxsoralen nie należy stosować w okresie ciąży.

Badania przedkliniczne wskazują, że podawanie zwierzętom w okresie ciąży metoksalenu może powodować uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy metoksalen przenika do mleka ludzkiego, dlatego nie należy stosować produktu Oxsoralen w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oxsoralen nie wpływa w ogóle lub ma nieznaczny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe kryteria zastosowano do sklasyfikowania częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy):

Może zwiększyć się ryzyko rozwoju raka płaskokomórkowego skóry szczególnie w obrębie męskich narządów płciowych, jednak ryzyko to nie może być wykluczone u kobiet (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:

W czasie długotrwałej terapii PUVA: Bardzo rzadko zmieniona morfologia krwi

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: ból głowy, nerwowość, bezsenność

Zaburzenia żółdkowo-jelitowe:

Niezbyt często: nudności i wymioty bezpośrednio po podaniu. Objawy te mogą być zmniejszone poprzez przyjmowanie kapsułek z pożywieniem lub mlekiem.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: w czasie długotrwałej terapii: uszkodzenia wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: działania fototoksyczne jak rumień, wysypka pęcherzowa, świąd.

Jedynie w przypadku przedawkowania promieniowania UV-A zaobserwowano oparzenia słoneczne jak rumień i wysypka pęcherzowa, włączając oparzenia drugiego stopnia. Ponieważ wymienione objawy nie nasilają się przed upływem 48 – 72 godzin po naświetlaniu, nie należy zwiększać dawki promieniowania UV-A w ciągu dwóch następujących po sobie dni.

Rzadko: zblaknięcie koloru włosów, które jest odwracalne, gdy zaprzestanie się przyjmowania metoksalenu.

Częstość nieznana: W czasie długoterminowej terapii PUVA: nadmierne rogowacenie, przedwczesne starzenie się skóry, plamy na skórze.

Zaburzenia nerek i układu moczowego:

W czasie długoterminowej terapii PUVA: Bardzo rzadko uszkodzenia nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ostre przedawkowanie (przyjęcie dawki około 140 razy większej niż dawka terapeutyczna) objawia się nudnościami, gwałtownymi wymiotami i zawrotami głowy.

Postępowanie

Należy wywołać u pacjenta wymioty i powinien on pozostać w zaciemnionym pokoju przez co najmniej 24 godziny. Zalecane jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Kod ATC: D05BA02

Metoksalen (8-metoksypsoralen) należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyny fototoksyczne. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka charakterystyczną dla łuszczycy. Kwas nukleinowy kompleksu fotokumaryny utworzony podczas

tego procesu ma również słabe właściwości wiążące (siły van der Waalsa, wiązanie wodorowe, oddziaływania hydrofobowe). Wiązanie te są łatwo odwracalne i nie mają żadnych konsekwencji farmakologicznych, jeśli nie zachodzi proces fotoaktywacji. Aktywacja poprzez absorpcję promieniowania UV-A powoduje jednak wiązanie metoksalenu z podstawą pirymidyn kwasu nukleinowego i formowanie kowalencyjnego wiązania poprzecznego między dwoma łańcuchami DNA. Reakcja ta trwa kilka mikrosekund. Wraz z zakończeniem naświetlania, substancje aktywne farmakologicznie powracają do postaci obojętnej. Działanie antyproliferatywne wynika ze światła przewodnictwa. Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka.

Metoksalen nie działa samodzielnie, aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Kapsułki żelatynowe miękkie zawierające substancję czynną w postaci płynnej, zwiększają jej biodostępność i umożliwiają zastosowanie mniejszych dawek, niż w przypadku stosowania postaci krystalicznej. Podany doustnie metoksalen osiąga największe stężenie w tkankach i osoczu po około jednej godzinie od podania.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 2 godziny. Metoksalen jest metabolizowany w wątrobie poprzez hydroksylację i glukuronidację. 90% podanej dawki jest wydalane z moczem po 6 – 8 godzinach.

Działanie na enzymy wątrobowe

Metoksalen, który zarówno indukuje jak i hamuje aktywność enzymów wątrobowych, wydaje się, że przede wszystkim wykazuje silne działanie hamujące na procesy metaboliczne mikrosomalnego utleniania u ludzi. Należy się więc spodziewać interakcji między metoksalenem i innymi produktami leczniczymi, metabolizowanymi z udziałem cytochromu P450. Klirens kofeiny i antypiryny zmniejszył się znacznie po zastosowaniu metoksalenu. Badania wykazały również zmniejszenie aktywacji metabolizmu paracetamolu spowodowane metoksalenem, co może być również konsekwencją hamowania przez cytochrom P450 oksydacji paracetamolu. Zidentyfikowano sprzężone i wolne metabolity, ale nie mają istotnego działania farmakologicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych obserwowano działanie jedynie w przypadku ekspozycji na promieniowanie uznanej za wystarczająco większą od maksymalnej dozwolonej u ludzi, co ma niewielki związek z zastosowaniem klinicznym. W badaniach nad ostrą toksycznością, wartości LD_{50} po doustnym podaniu wynosiły 791 mg/kg mc. u szczurów oraz między 423, a 699 mg/kg mc u myszy. U myszy, stałe podawanie 12 mg/kg mc. na dobę przez 1 rok nie wykazało działania toksycznego. W połączeniu z promieniowaniem, UV (długość fali 320-400 nm), metoksalen długotrwale dootrzewnowo podawany w dawce 4 mg działał toksycznie na część skóry i wątrobę. Zaobserwowano toksyczne działanie metoksalenu w połączeniu z promieniowaniem UV-A na oczy.

Działanie fototoksyczne badano na modelu zwierzęcym. Objawy działania fototoksycznego obserwowane były na skórze i oczach po podaniu doustnym oraz w wątrobie po podaniu dootrzewnowym. Badania u ludzi wykazały, że reakcje fototoksyczne są mało prawdopodobne, jeśli ekspozycja ogólnoustrojowa nie osiągnie poziomu co najmniej 30 ng/ml. Po przyjęciu od 15 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę, szczury wykazywały zależne od dawki upośledzenie rozrodczości. Upośledzeniu ulegał też wzrost płodu, zdolności życiowe i rozwój morfologiczny.

Badania wykazują, że metoksalen może zwiększać ryzyko rozwoju raka skóry z powodu wystawiania na działanie promieniowania UV. Nie pobudzony światłem metoksalen wywoływał nieprawidłowości genetyczne u bakterii jak również nieprawidłowości chromosomowe i Sister Chromatic Exchange (SCE) w komórkach u ssaków.

Obserwowana była zwiększona zapadalność na nowotwory nerek i tkanki podskórnej jak również nowotwory płuc u samców szczurów, po doustnym podaniu metoksalenu w dawkach dobowych 37,5 mg/kg mc. i 75 mg/kg mc. przez ponad dwa lata.

W badaniach in vitro i in vivo wykazano działanie mutagenne metoksalenu na bakterie i komórki ssaków. Nie ma opublikowanych danych o możliwym działaniu teratogennym metoksalenu u ludzi. Jednak na podstawie mechanizmu działania, działanie teratogenne i embriotoksyczne metoksalenu nie może być wykluczone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 400

Glikol propylenowy

Otoczka:

Żelatyna

Glicerol 85%

Tytanu dwutlenek (E171)

Anidrisorb 85/70: sorbitol, sorbitan, mannitol, superior Polyols.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 kapsułek miękkich (5 blisterów Al/PVC/PVDC zawierających po 10 kapsułek), umieszczonych w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

A-8502 Lannach

Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2447

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.06.1999

Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**