Para a administração através de banho em tina recomenda-se dissolver 5 cápsulas em água quente e completar com água suficiente para cobrir o paciente. O paciente deve permanecer 15 minutos submerso, secar-se e depois se submeter à radiação. Em caso de modificação do peso corporal ao longo do tratamento geralmente não é necessário um ajuste de dose a menos que o peso se modifique de forma importante. Por nenhuma razão a frequência do tratamento deve ser aumentada para mais do que 1 vez a cada 3 dias o que impossibilita a avaliação da reação fototóxica. Caso seja necessário aumentar a dose, o aumento deve ser feito de 10 em 10mg a partir da 15ª sessão de tratamento. O tempo de exposição deve ser calculado levando em consideração a leitura em um radiômetro calibrado para ler J/cm^2 ou mW/cm^2 e utilizando a seguinte formulação:

$$\text{Tempo de exposição (minutos)} = \frac{\text{Dose UVA desejada (J/ cm}^2\text{)}}{\text{0,06 x irradiação (mW/ cm}^2\text{)}}$$

A critério do Médico e dependendo das necessidades do paciente, a posologia pode ser modificada.

Superdosagem
Em caso de sobredosificação ou ingesta acidental de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) induzir o vômito e manter o paciente em um quarto escuro por pelo menos 24 horas. A emese é mais indicada se o paciente for atendido nas primeiras 2 ou 3 horas após a ingestão de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) já que os níveis máximos no sangue são alcançados neste momento.

Pacientes idosos
Não existem relatos de restrições de uso e dosagem em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.
Resp. Técnica: Edilene A. Campos - CRF-SP nº 17625

M.S. 1.0575.0066.002-5 - Cartucho contendo 1 frasco de vidro âmbar com 30 cápsulas.

® Marca Registrada

Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda.
R. Mário Junqueira da Silva, 736/766
Campinas - SP
CNPJ 61.186.136/0001-22
Indústria Brasileira
Uma empresa do grupo
Valeant Pharmaceuticals International - USA

SAC VALEANT 0800 16 6116 e-mail: sac@valeant.com

Produzido por: Catalent Brasil Ltda. - Av. Jerome Case, 1277 - Sorocaba - SP
Embalado por: Blanver Farmoquímica Ltda. - Rua Lúcia, 123 - Cotia - SP

VALEANT

VA951/B

VALEANT

Oxsoralen®

metoxisaleno

Forma farmacêutica e apresentação
Cápsula gelatinosa mole: cartucho contendo 1 frasco de vidro âmbar com 30 cápsulas.
USO ADULTO

Composição
Cada cápsula de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) contém:
metoxisaleno ..... 10,00 mg
excipiente q.s.p. ..... 1 cápsula
(excipiente: polietilenoglicol).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento:
Oxsoralen® (metoxisaleno) é indicado para tratamento repigmentante e tratamento da psoríase. **Oxsoralen®** (metoxisaleno) deve se administrado associado a um programa de doses controladas de radiação ultravioleta (UVA).
Cuidados de armazenamento:
Manter o frasco fechado, conservar em temperatura ambiente (15 a 30ºC), proteger da luz e umidade.
Prazo de Validade:
O prazo de validade está indicado na embalagem do produto.
Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do medicamento.
Gravidez e lactação:
Oxsoralen® (metoxisaleno) não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Cuidados de administração:
Oxsoralen® (metoxisaleno) deve ser tomado por via oral com leite ou comida.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento .
Interrupção do tratamento:
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas:
Oxsoralen® (metoxisaleno) pode causar náusea, nervosismo, insônia, depressão, inchaço, dor de cabeça, mal estar, diminuição da pigmentação, formação de bolhas, herpes simples, pequenos acúmulos de líquido em glândulas sudoríparas, urticária, inflamação da raiz dos pêlos, distúrbios gastrintestinais, sensibilidade da pele, câibras nas pernas e pressão baixa.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS
Ingestão concomitante com outras substâncias:
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
Contra-indicações e precauções:
Oxsoralen® (metoxisaleno) é contra-indicado em casos conhecidos de alergia ao medicamento, aos pacientes que possuem um histórico específico de sensibilidade à luz, câncer de pele e ausência do cristalino.
Os pacientes não devem tomar sol 24 horas antes do início da ingestão de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) e exposição ao UVA. Após a ingestão de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) os pacientes devem usar lentes especiais durante as 24 horas seguintes. Essas lentes devem ser desenhadas de forma a prevenir a entrada de radiações nos olhos, incluindo proteção lateral. As lentes são utilizadas para diminuir o risco de formação de catarata. Os pacientes devem evitar a exposição ao sol mesmo que seja através de janelas de vidro ou sob nuvens, pelo menos 8 horas após a ingestão de **Oxsoralen®** (metoxisaleno). Caso não seja possível evitar a exposição ao sol, o paciente deverá usar chapéu, luvas e utilizar creme com fator de proteção solar mínimo de 15 em todas as partes do corpo que possam estar expostas ao sol, inclusive os lábios. Os cremes protetores não deverão ser aplicados nas áreas afetadas pela psoríase até que o paciente tenha sido tratado na câmara de UVA. Após a terapia combinada de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) e UVA os pacientes não deverão tomar sol pelas 48 horas seguintes. Vermelhidão e/ou queimaduras devido à exposição solar são somatórias. Antes de iniciar a terapia e uma vez ao ano é recomendado um exame oftalmológico. Recomenda-se a realização de exames laboratoriais rotineiros sobretudo nos pacientes em tratamentos prolongados. **Oxsoralen®** (metoxisaleno) não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.
Riscos de automedicação:
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
Características:
Uma vez ativado pelos raios ultravioleta de comprimento de onda longo (320 - 400nm), o **Oxsoralen®** (metoxisaleno) é altamente eritematogênico e melanogênico para a epiderme. A repigmentação depende da presença de melanócitos funcionantes e de luz ultravioleta. O **Oxsoralen®** (metoxisaleno) pode ativar um certo número de melanócitos dihidroxifenilalanina positivos. Foi observado um aumento da atividade de tirosinase em melanócitos expostos ao princípio ativo e raios ultravioleta "A". Adicionalmente, a união de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) fotoativado às bases da pirimidina e ácidos nucleicos levam à síntese de DNA, divisão celular e transformação epidérmica, o que explica a sua

ação na psoríase. É também possível que a formação de melanina seja consequência da reação inflamatória da pele. Devido à inevitável ativação do fármaco pela radiação ultravioleta é indispensável que os picos das concentrações cutâneas coincidam com a exposição aos raios UVA, condição previsível unicamente com a administração de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) que, devido a sua forma farmacêutica em cápsulas moles que contêm o metoxisaleno sob a forma de solução, agiliza a absorção e a padronização da farmacocinética. Esta característica distingue o produto de outros que se apresentam sob a forma de cristais em comprimidos convencionais, com os quais a absorção sistêmica é deficiente, o que explica os resultados limitados, lentos e imprevisíveis, assim como a alta incidência de reações adversas. O efeito terapêutico do **Oxsoralen®** (metoxisaleno) no tratamento da psoríase, provavelmente, está relacionado com sua união ao DNA e, como resultado, ocorre a inibição da síntese de DNA o que diminui a proliferação celular. O **Oxsoralen®** (metoxisaleno) aumenta a sensibilidade do paciente aos raios UVA mas não aos UVB. A associação de psoraleno com UVA (PUVA) induz a lesões no DNA que diferem daquelas induzidas pela radiação "B". A síntese de DNA é deprimida por um tempo maior após a terapia PUVA. O eritema resultante da terapia PUVA é tardio se comparado com o induzido pela radiação ultravioleta "B" e pode não envolver mediadores usuais do processo inflamatório causados por uma queimadura solar. Pode começar a apresentar-se em 24 horas após o tratamento. A administração de **Oxsoralen®** (metoxisaleno) proporciona maior absorção e biodisponibilidade que as cápsulas convencionais e comprimidos convencionais, dos quais inclusive, não existem informações e estudos publicados. **Oxsoralen®** (metoxisaleno) proporciona pico de concentração em 1,8 horas (faixa entre 0,5 - 4,0 horas) sendo as concentrações plasmáticas e cutâneas 2 - 3 vezes mais elevadas se comparadas com as cápsulas convencionais. A farmacocinética em comprimidos é desconhecida. O pico de fotossensibilização ocorre em 1,5 - 2,1 horas após a administração de **Oxsoralen®** (metoxisaleno). Quanto à distribuição, o **Oxsoralen®** (metoxisaleno) é distribuído amplamente nos líquidos e tecidos humanos e parece ocorrer preferencialmente nas células epidérmicas. É distribuído também aos meios ópticos oculares em concentrações proporcionais à concentração sérica. Não se sabe se o **Oxsoralen®** (metoxisaleno) atravessa a placenta ou se é distribuído para o leite materno. Entre 75% a 91% são fixados às proteínas plasmáticas, principalmente albumina. A vida média de eliminação do **Oxsoralen®** (metoxisaleno) é de, aproximadamente, 0,75 a 2,4 horas. Aparentemente é metabolizado de forma rápida e em quase sua totalidade. O **Oxsoralen®** (metoxisaleno) é desmetilado a 8-hidroxipsoraleno (8-HOP) e o **Oxsoralen®** (metoxisaleno) e o seu metabólito são conjugados com ácido glucurônico e sulfato. Após a administração oral, 80 - 90% do fármaco é eliminado através da urina dentro das primeiras 8 horas como metabólitos hidroxilados, glucuronidos e sulfatos. Menos de 0,1% da dose é excretada inalterada através da urina. A dissolução das cápsulas em água permite preparar um banho em uma tina para administração tópica em pacientes sensíveis ao tratamento oral ou com psoríase extensa.

Indicações
Oxsoralen® (metoxisaleno) é indicado, através da fotoquimioterapia sistêmica com exposição a radiação ultravioleta, para tratamento repigmentante de vitiligo e da psoríase severa, recalcitrante e incapacitante que não respondem adequadamente a outras formas de terapia e quando o diagnóstico for baseado em uma biópsia. **Oxsoralen®** (metoxisaleno) deve ser administrado associado a um programa de doses controladas de radiação ultravioleta de onda longa (UVA).

Contra-indicações
Oxsoralen® (metoxisaleno) é contra-indicado nos seguintes casos:
- Pacientes que apresentem reações idiossincráticas aos derivados dos psoralenos;
- Pacientes com melanoma ou que tenham história de melanoma.
- Pacientes com carcinoma invasivo de células escamosas.
- Pacientes com afaquia, devido ao aumento significativo do risco de danificar a retina devido à ausência do cristalino.

Advertências
Os pacientes não devem tomar sol 24 horas antes do início da ingestão de Oxsoralen® (metoxisaleno) e exposição ao UVA. A presença de uma queimadura de sol pode impedir uma evolução precisa da resposta do paciente à fotoquimioterapia. Após a ingestão de Oxsoralen® (metoxisaleno) os pacientes devem usar lentes absorventes de raios ultravioleta durante as 24 horas seguintes. Essas lentes devem ser desenhadas de forma a prevenir a entrada de radiações nos olhos, incluindo proteção lateral. As lentes são utilizadas para prevenir a ligação irreversível do Oxsoralen® (metoxisaleno) com as proteínas e os componentes de DNA do cristalino e diminuir o risco de formação de catarata. A catarata é formada quando ocorre uma ligação suficiente. Para o bem estar e comodidade do paciente, as lentes devem permitir boa visibilidade. Os pacientes devem evitar a exposição ao sol mesmo que seja através de janelas de vidro ou sob nuvens, pelo menos 8 horas após a ingestão de Oxsoralen® (metoxisaleno). Caso não seja possível evitar a exposição ao sol, o paciente deverá usar chapéu, luvas e utilizar creme com fator de proteção solar mínimo de 15 em todas as partes do corpo que possam estar expostas ao sol, inclusive os lábios. Os cremes protetores não deverão ser aplicados nas áreas afetadas pela psoríase até que o paciente tenha sido tratado na câmara de UVA. Proteger a pele abdominal, o tórax, os genitais e outras áreas sensíveis por aproximadamente 1/3 do tempo inicial da exposição e até que o bronzeado seja produzido. Os genitais masculinos devem ser protegidos a menos que estejam afetados pela enfermidade. Após a terapia combinada de Oxsoralen® (metoxisaleno) e UVA os pacientes não deverão tomar sol pelas 48 horas seguintes. Eritemas e/ou queimaduras devido à exposição solar são somatórias. Antes de iniciar a terapia e uma vez ao ano é recomendado um exame oftalmológico. Recomenda-se a realização de exames laboratoriais rotineiros sobretudo nos pacientes em tratamentos prolongados. Não foi estabelecida a inocuidade do Oxsoralen® (metoxisaleno) em crianças.
Pacientes que apresentam um histórico específico de estado patológico de sensibilidade à luz não deveriam iniciar a terapia com metoxisaleno exceto sob circunstâncias especiais. Enfermidades associadas com a fotossensibilidade incluem o lupus eritematoso, porfiria cutânea tardia, protoporfiria cutânea tardia, protoporfiria eritropoiética, porfiria variegada, xeroderma pigmentoso e albinismo.
Interações medicamentosas:

Cuidado especial deve ser tomado com os pacientes que estiverem recebendo terapia concomitante (tópica ou sistêmica) de Oxsoralen® (metoxisaleno) com agentes fotossensiblizantes conhecidos como antralina, alcatrão de ulha e seus derivados, griseofulvina, fenotiazinas, ácido nalidíxico, salicilanilidas halogenadas em sabonetes bacteriostáticos, sulfonamidas, tetraciclinas, tiazidas e certos corantes orgânicos como azul de metileno, azul de toluidina, rosa bengala e alaranjado de metila.

Reações adversas
O efeito adverso mais frequentemente observado com o uso de Oxsoralen® (metoxisaleno) é náusea que ocorre em, aproximadamente, 10% dos pacientes. Este efeito pode ser minimizado ou evitado instruindo o paciente a tomar o medicamento com leite ou outros alimentos e dividir a dose em tomadas com intervalos de meia hora. Outros efeitos incluem nervosismo, insônia e depressão.
A terapia combinada de Oxsoralen® (metoxisaleno) com raios UVA pode provocar:
- Prurido: Esta reação adversa ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes. Na maioria dos casos o prurido pode ser aliviado com a aplicação frequente de emolientes suaves e outros agentes tópicos. O prurido severo pode requerer tratamento sistêmico. Caso o prurido não responda a essas medidas, proteger as áreas pruriginosas da exposição UVA até que a condição tenha melhorado. Se o prurido for intratável e se generalizar, o tratamento UVA deverá ser descontinuado até que o prurido desapareça.
- Eritema: Um eritema leve e passageiro que aparece de 24 a 48 horas após o início da terapia UVA é uma reação esperada e indica que ocorreu uma interação terapêutica entre o Oxsoralen® (metoxisaleno) e o UVA. Qualquer área que apresente um eritema moderado deverá ser protegida durante as exposições seguintes ao UVA até que o eritema tenha desaparecido. Um eritema maior do que o primeiro pode aparecer dentro das primeiras 24 horas após o tratamento com UVA o que pode sinalizar uma queimadura potencialmente severa. O eritema pode piorar progressivamente nas 24 horas seguintes já que a reação máxima do eritema é produzida após 48 horas ou mais após a ingestão de Oxsoralen® (metoxisaleno). Assim, o paciente deverá estar protegido de novas exposições ao UVA, à luz solar e ser observado de perto.
Outras: edema, cefaléia, mal estar, depressão, hipopigmentação, vesiculação e formação de bolhas, erupções não específicas, herpes simples, miliária, urticária, foliculite, distúrbios gastrintestinais, sensibilidade cutânea, câibras nas pernas e hipotensão.

Posologia
Oxsoralen® (metoxisaleno) deve ser administrado por via oral, em uma tomada com leite ou em duas com intervalo de 30 minutos após a ingestão de alimentos.
Em vitiligo a dose diária recomendada é de 2 cápsulas, 1 - 1,5 horas antes da exposição ao UVA. A terapia deve ser aplicada em dias alternados e nunca durante 2 dias consecutivos. Os resultados podem começar a ser observados em poucas semanas e são claramente evidentes após 6 - 9 meses de tratamento.
Na psoríase a administração deve ser feita 1,5 - 2,0 horas antes da exposição ao UVA e a terapia deve ser aplicada 2 a 3 vezes por semana, com um intervalo mínimo de 48 horas. A dose deve ser calculada de acordo com a seguinte tabela:

PESO (kg)	DOSE (mg)
< 30	10
30 – 50	20
51 – 65	30
66 – 80	40
81 – 90	50
91 – 115	60
> 115	70

Caso não haja resposta ao tratamento após 15 seções de PUVA, a dose pode ser aumentada em 10 mg. O nível de energia na exposição inicial de UVA e o tempo de exposição deve ser alternado considerando o tipo de pele conforme indicado abaixo:

TIPO DE PELE	ANTECEDENTES	Radiação Recomendada (Joules/cm^2)
I	Sempre se queima, nunca se bronzeia (pacientes com psoríase eritrodérmica devem ser classificados como tipo I para determinar a dose de UVA)	0,5 J/cm^2
II	Sempre se queima, algumas vezes se bronzeia	1,0 J/cm^2
III	Algumas vezes se queima, sempre se bronzeia	1,5 J/cm^2
IV	Nunca se queima, sempre se bronzeia	2,0 J/cm^2
V	Moderadamente pigmentada	2,5 J/cm^2
VI	Negra	3,0 J/cm^2