METVIX®
aminolevulinato de metila
(na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila)

CREME

160 mg/g

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

METVIX ®

cloridrato de aminolevulinato de metila

APRESENTAÇÃO

Creme contendo 160mg/g de aminolevulinato de metila (na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila), apresentado em bisnagas de alumínio com 2g.

USO TÓPICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

aminolevulinato de metila* (na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila)..... 160 mg

excipientes..... q.s.p. 1g

Excipiente constituído de monoestearato de glicerila auto-emulsionável, álcool cetoestearílico, estearato de PEG-40, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, glicerol, petrolato branco, colesterol, miristato de isopropila, óleo de arachis, óleo de amêndoas refinado, álcool oleílico e água purificada.

* correspondente a 200 mg de cloridrato de aminolevulinato de metila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

METVIX® é indicado para o tratamento de ceratose actínica não-espessa (não-hipertrófica) e não-pigmentada localizada principalmente na face e couro cabeludo, quando outras terapias forem consideradas menos apropriadas.

Indicado para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e/ou nodular quando outras terapias disponíveis forem consideradas inadequadas devido à possível morbidade relacionada ao tratamento e em áreas onde os resultados cosméticos são deficientes, tais como lesões localizadas na região centro-facial ou orelhas, lesões em pele seriamente danificada pelo sol, lesões extensas ou lesões recorrentes.

Tratamento de carcinoma espinocelular *in situ* (doença de Bowen), quando a excisão cirúrgica for considerada menos apropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As taxas de resposta completa (desaparecimento completo de uma lesão mensurável) das lesões de ceratose actínica finas e moderadamente espessas, que ocorrem principalmente na face e couro cabeludo, são similares àquelas da crioterapia e o resultado cosmético é tão bom ou superior. [(1)]

A taxa de resposta média da lesão para carcinoma basocelular (CBC) de difícil tratamento foi aproximadamente 74%. As taxas de recorrência após 12 meses foram satisfatoriamente baixas. [(2)]

A taxa de resposta completa das lesões de carcinoma espinocelular *in situ* (doença de Bowen) foi superior à da crioterapia e semelhante à do tratamento com fluoruracila. Foi observado melhor resultado cosmético no tratamento destas lesões. (3)

No tratamento de CBC superficial, as taxas de eficácia foram similares à crioterapia, independente do tamanho da lesão e em um seguimento de 5 anos não houve diferença nas taxas de recorrências entre esses dois grupos. O resultado cosmético foi superior no grupo do Mal – PDT (60% VS 16% do grupo da crioterapia). (4)

No tratamento de ceratose actínica leve, as taxas de eficácia após 12 semanas de 1 sessão de tratamento com Metvix ativado com a luz do dia foram similares às de 1 sessão de tratamento com Metvix ativado com terapia fotodinâmica convencional (média de redução de lesões em relação ao basal de 89,2% VS 92,8% respectivamente). No entanto foram observados redução de dor, menos eventos adversos relacionados e maior satisfação do paciente no tratamento com Metvix ativado pela luz do dia.(6).

Referências:

1. SZEIMIES, R.M. et al - Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47: 258-62.

2. HORN, M. et al - Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. Br. J. Dermatol. 2003; 149:1242-9.

3. MORTON, C. et al - Comparison of Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy with Cryotherapy or Fluorouracil for Treatment of Squamous Cell Carcinoma In Situ - Results of a Multicenter Randomized Trial. Arch Dermatol. 2006; 142:729-735.

4. BASSET-SEGUIN, N. et al - Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized Trial. Eur J Dermatol 2008;18 (5): 547-53

5. FOLEY, P. et al - Efficacy and safety of methylaminolevulinate cream activated by natural daylight in actinic keratosis: a randomized, investigator blinded, controlled, phase 3 study. 22nd Annual Meeting of the Photomedicine Society, 2013.

6. RUBEL, DM. et al - Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomised controlled trial. Br. J. Dermatol. 2014 May 24. doi: 10.1111/bjd.13138.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a aplicação tópica de aminolevulinato de metila, ocorrem formação e acúmulo de porfirinas dentro das células da lesão na área tratada. As porfirinas intracelulares (incluindo PpIX) são compostos fotoativos. Quando ativados pela luz, na presença de oxigênio, ocorre a formação de oxigênio singlete, que causa dano aos componentes celulares, em particular às mitocôndrias. Assim, a ativação pela luz das porfirinas acumuladas conduz a uma reação fotoquímica e consequente fototoxicidade às células- alvo expostas à luz.

Farmacocinética

A absorção dérmica *in vitro* de aminolevulinato de metila marcado radioativamente foi estudada aplicando o produto na pele humana. Depois de 24 horas, a absorção cumulativa média através da pele humana foi 0,26% da dose administrada. Foi formado um depósito na pele contendo 4,9% da dose. Não foram realizados estudos correspondentes em pele humana com lesão similar às lesões de ceratose actínica e com superfície áspera ou sem o estrato córneo.

Em humanos, foi demonstrado com METVIX® creme um maior grau de acúmulo de porfirinas em lesões, quando comparado com a pele normal. Após a aplicação do creme por 3 horas e iluminação subseqüente com luz de comprimento de onda 570-670nm e dose de luz total de 75 J/cm^2, ocorre completa fotoinativação, com os níveis de porfirinas retornando aos valores de pré-tratamento. Com terapia fotodinâmica e luz do dia, o procedimento consiste em exposição contínua à luz. As PpIX são produzidas de maneira contínua nas células alvo, criando um efeito micro-fototóxico constante, sem a acumulação de PpIX que ocorre com a terapia fotodinâmica convencional.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou aos componentes da fórmula, incluindo óleo de arachis, amendoim ou soja. Carcinoma basocelular esclerodermiforme e porfiria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e Lactação: não há dados clínicos disponíveis, ou eles são limitados, de uso em mulheres grávidas. Os estudos em animais indicam toxicidade reprodutiva. METVIX® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar e que não estejam utilizando método anticonceptivo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não se sabe se o aminolevulinato de metila ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Deve-se tomar uma decisão entre abster-se de utilizar Metvix ou descontinuar a amamentação levando em conta os benefícios da terapia para a mãe e da amamentação para a criança.

Precauções gerais:

O uso de Metvix requer conhecimento específico sobre a terapia fotodinâmica uma vez que pode ser necessário o uso de uma lâmpada LED de luz vermelha. Desta forma, METVIX® creme somente pode ser administrado na presença de um médico, enfermeiro ou outro profissional da saúde treinado para o uso da terapia fotodinâmica.

Ceratose actínica espessa (hiperceratótica) não deve ser tratada com METVIX® creme.

Não há experiência de tratamento com METVIX® de lesões pigmentadas, altamente infiltradas ou localizadas na genitália.

No caso de Doença de Bowen, tal como ocorre na crioterapia e terapia com fluoruracila, a resposta de grandes lesões (> 20mm de diâmetro) é mais baixa comparada a lesões menores. Não há experiência do tratamento de lesões de Doença de Bowen maiores do que 40mm, em pacientes transplantados que estejam recebendo terapia imunossupressora ou em pacientes com histórico de exposição ao arsênico.

O aminolevulinato de metila pode causar sensibilização através do contato na pele, resultando em angioedema, eczema no local de aplicação ou dermatite de contato alérgica. O excipiente álcool cetoestearílico pode causar reação local na pele (ex. dermatite de contato), o metil e propilparabeno podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Qualquer terapia UV deve ser descontinuada antes do tratamento. Como precaução geral, deve-se evitar a exposição ao sol nas lesões tratadas e pele ao redor durante cerca de 2 dias após o tratamento.

Evitar o contato direto do METVIX® creme com os olhos.

A dor durante a iluminação pode induzir um aumento de pressão arterial. Desta forma, recomenda-se medir a pressão arterial em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com luz vermelha. Se ocorrer dor intensa durante o procedimento, a pressão arterial deve ser verificada. Em caso de hipertensão grave, a iluminação deve ser interrompida e devem ser tomadas as medidas sintomáticas e terapêuticas apropriadas.

Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo à Fertilidade: Estudos pré-clínicos de toxicidade geral e de genotoxicidade na presença ou ausência de fotoativação não indicam riscos potenciais em humanos. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou sobre a função reprodutiva.

Uso em crianças: não foi estabelecida a segurança e eficácia do uso de METVIX® creme em pacientes com idade inferior a 18 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos com o aminolevulinato de metila.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar entre 2°C e 8°C (em refrigerador).

O prazo de validade é de 12 meses após a fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após ser aberto, válido por 7 dias.

METVIX apresenta coloração creme a amarelo pálido. **Antes de usar observe o aspecto do medicamento.** Não use o creme se você notar sinais visíveis de deterioração (por exemplo: escurecimento da cor amarelo claro para marrom).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos (incluindo idosos acima de 65 anos de idade)

Para o tratamento da ceratose actínica, uma sessão de terapia fotodinâmica deve ser administrada. As lesões tratadas devem ser avaliadas após três meses e, se necessário, realizada uma segunda sessão da terapia fotodinâmica. Pode ser utilizada a luz natural do dia para ceratose actínica leve ou lâmpada LED vermelha (veja itens a) e b) a seguir).

Para o tratamento do carcinoma basocelular (CBC) e doença de Bowen, duas sessões utilizando lâmpada LED vermelha devem ser administradas com um intervalo de uma semana entre elas.

a) Tratamento de ceratose actínica, CBC e Doença de Bowen utilizando lâmpada LED vermelha

Antes da aplicação do METVIX creme, a superfície das lesões deve ser preparada, para remover escamas e crostas e tornar áspera a superfície das lesões. As lesões de CBC nodular são geralmente cobertas por uma camada de queratina epidérmica intacta, que deve ser removida cuidadosamente. O material exposto do tumor deve ser removido delicadamente, sem avançar além das margens da lesão.

Aplicar com uma espátula uma camada de METVIX creme (cerca de 1mm de espessura) na lesão e sobre 5 – 10 mm da pele normal ao redor da lesão. Após a aplicação do creme, cobrir com um curativo oclusivo durante 3 horas.

Remover o curativo, limpar a área com solução salina e expor a lesão imediatamente à luz vermelha, com espectro contínuo de 570 – 670 nm e dose total de luz de 75 J/cm^2 na superfície da lesão. Pode-se usar uma luz vermelha com espectro mais estreito resultando na mesma ativação de porfirinas acumuladas. A intensidade da luz sobre a lesão não deve exceder 200 mW / cm^2.

As lâmpadas devem ser equipadas com filtros e/ou espelhos refletores para minimizar a exposição ao calor, luz azul e radiação UV. É importante certificar-se que a dose correta de luz seja administrada. A dose de luz é determinada por fatores como: tamanho do campo da luz, distância (entre a lâmpada e a superfície da pele) e tempo de iluminação. Estes fatores variam com o tipo de lâmpada, devendo ser seguidas as instruções do manual de utilização.

A dose da luz emitida deve ser monitorada se houver um detector adequado disponível.

É recomendável que se utilize a lâmpada AKTILITE® CL 16 ou CL 128. Outras lâmpadas podem ser usadas, desde que sejam calibradas para fornecer o correto comprimento de onda e intensidade da luz.

Paciente e operador devem seguir as instruções de segurança fornecidas com a fonte de luz. Durante a iluminação, o paciente e o operador devem utilizar óculos de proteção correspondentes ao espectro de luz da lâmpada.

A região saudável ao redor da lesão não necessita ser protegida durante a iluminação.

Lesões múltiplas podem ser tratadas durante uma mesma sessão de tratamento. A resposta da lesão deve ser avaliada após 3 meses do tratamento e as lesões que mostrem resposta incompleta devem ser retratadas. Recomenda-se confirmar a resposta das lesões de CBC e doença de Bowen por exame histológico do material de biópsia e acompanhamento de longo prazo com histologia, se necessário.

b) Tratamento de ceratose actínica leve usando a luz do dia

Caso considere apropriado, o médico pode tratar os pacientes com ceratose actínica leve com METVIX ativado com a luz do dia, ao invés de utilizar iluminação com lâmpada LED vermelha. O tratamento com luz do dia resulta em menor índice de dor comparado com a luz LED vermelha.

O medico deve verificar se as condições climáticas são favoráveis, antes de tomar a decisão de utilizar este método alternativo com luz do dia.

METVIX com luz do dia não deve ser utilizado em dias muito nublados ou chuvosos (ou com possibilidade de chuva). METVIX com luz do dia pode ser proposto para os pacientes quando as condições do tempo são suficientemente boas para permanecer ao ar livre durante 2 horas, em condições confortáveis.

Deve ser aplicado um filtro solar apropriado em todas as áreas expostas. Este filtro deve proporcionar proteção adequada (FPS 30 ou mais alto) e não incluir filtros físicos (dióxido de titânio e oxido de zinco), uma vez que estes filtros inibiriam a absorção de luz visível.

Após 15 minutos da aplicação do filtro solar, as lesões devem ser cuidadosamente preparadas, com auxílio de uma cureta, para remover escamas e crostas e tornar áspera a sua superfície, evitando sangramento, e em seguida aplicar o METVIX creme.

Aplicar com espátula uma camada de METVIX creme (cerca de 1mm de espessura) na lesão, porém sem cobrir a área de pele após a aplicação.

A exposição à luz do dia se inicia 30 minutos após a aplicação de METVIX e deve ser mantida durante 2 horas. Durante este tempo, o paciente deve permanecer ao ar livre e pode realizar atividades usuais. Em dias ensolarados, se o paciente se sentir desconfortável sob sol direto, ele pode abrigar-se na sombra, permanecendo em ambiente aberto que receba luz natural, por algum tempo. Neste caso, é recomendável que os últimos 10 minutos de exposição sejam sob a luz direta.

Após o tempo recomendado de exposição, o creme é removido com solução salina e o paciente permanece dentro de casa durante o resto do dia.

O tratamento com METVIX utilizando a luz do dia é exclusivo para os casos de ceratose actínica leve.

A resposta das lesões ao tratamento deve ser avaliada depois de 3 meses.

Crianças e Adolescentes:
Não há experiência de tratamento de pacientes abaixo de 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Metvix utilizado com LED de luz vermelha em QA, CBCBCC e doença de Bowen

a) Sumário do perfil de segurança: aproximadamente 60% dos pacientes apresentam reações locais atribuíveis à terapia fotodinâmica (fototoxicidade) ou à preparação da lesão. Os sintomas mais frequentes são sensações de dor e ardor na pele, de intensidade geralmente leve a moderada, podendo raramente requerer término precoce da iluminação. Tipicamente, essas sensações começam na hora da iluminação, ou logo em seguida, e duram por poucas horas, geralmente desaparecendo no próprio dia do tratamento. Os sinais mais frequentes de fototoxicidade são eritema e crostas, a maioria de gravidade leve a moderada, os quais podem persistir por 1 a 2 semanas, ou ocasionalmente por mais tempo. O tratamento repetido está associado com redução na frequência e gravidade das reações de fototoxicidade local.

b) Tabela de reações adversas: a incidência de reações adversas em uma população de 932 pacientes participantes de estudos clínicos, que receberam o esquema padrão de tratamento com luz vermelha e as reações detectadas pela Farmacovigilancia, é mostrada na tabela abaixo.

As reações são classificadas de acordo com o Sistema Corporal e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥1/100, <1/10); incomuns (≥1/1.000 <1/100); raras

(≥1/10.000 <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e frequencia desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Tabela 1 – lista de reações adversas

Sistema corporal (MedDra)	**Frequencia**	**Reações adversas**
Sistema nervoso	Comum	Parestesia, cefaleia
Olhos	Comum Incomum Desconhecida	Aumento da lacrimação Tumefação ocular, dor ocular Edema palpebral
Vascular	Incomum Desconhecida	Hemorragia de ferida Hipertensão
Gastrintestinal	Incomum	Náuseas
Pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Dor da pele, sensação de ardor na pele, crosta, eritema
	Comum	Infecção, úlcera ou edema cutâneo, tumefação da pele, bolha, hemorragia cutânea, prurido, esfoliação cutanea, calor cutâneo.
	Incomum	Urticária, erupção cutânea, irritação cutânea, reação de fotossensibilidade, hipo ou hiperpigmentação cutânea, erupção pelo calor, mal-estar cutâneo.
	Desconhecida	Angioedema, edema facial, eczema no local de aplicação, dermatite de contato alérgica, erupção pustulosa.
Reações gerais e no local de administração	Comum	Exsudação no local de aplicação, sensação de calor
	Incomum	Fadiga

Um estudo conduzido em pacientes transplantados imunossuprimidos não revelou problemas específicos de segurança nesta população, sendo os eventos adversos similares aos encontrados em estudos com pacientes imunocompetentes.

Atenção: este produto é um medicamento NOVO e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e u tilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A gravidade das reações de fototoxicidade local como eritema, dor e sensação de ardor podem aumentar nos casos de aplicação durante tempo prolongado ou devido à intensidade de luz muito alta.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS-1.2916.0065
Farm. Resp: Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF-SP nº. 31.358
Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Importado por:
GALDERMA BRASIL LTDA.
Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9 - Condomínio Tech Town - 13186-904 - Hortolândia – SP CNPJ 00.317.372/0004-99

Fabricado por:
PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD
Tafanaubach Industrial Estate – Tredegar – Gwent - NP223AA - Reino Unido

Embalado por:
PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LTD
Tafanaubach Industrial Estate – Tredegar – Gwent - NP223AA - Reino Unido

LABORATOIRES GALDERMA
Zone Industrielle de Montdésir – 74540 – Alby sur Chéran – França

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/09/2015

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	0512319144	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	N.A.	VPS	Creme contendo 160 mg/g de aminolevulinato de metila (na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila), apresentado em bisnagas de alumínio com 2g.
07/10/2014	N.A.	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2013	0816233136	Alteração de Posologia	29/09/2014	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Creme contendo 160 mg/g de aminolevulinato de metila (na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila), apresentado em bisnagas de alumínio com 2g.
10/09/2015	N.A.	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas 10. Superdose	VPS	Creme contendo 160 mg/g de aminolevulinato de metila (na forma de cloridrato de aminolevulinato de metila), apresentado em bisnagas de alumínio com 2g.