

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Metvix 160 mg/g creme

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O Metvix contém 160 mg/g de aminolevulinato de metilo (na forma de cloridrato), equivalente a 16% de aminolevulinato de metilo (na forma de cloridrato).

Os excipientes incluem o álcool cetosteárilico (40 mg/g), o parahidroxibenzoato de metilo (E 218; 2 mg/g), o parahidroxibenzoato de propilo (E 216; 1 mg/g) e o óleo de amendoim (30 mg/g).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme.

Cor beje a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1. 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de queratoses actínicas finas ou não hiperqueratósicas e não pigmentadas da face e couro cabeludo nos casos em que outras terapêuticas são consideradas menos adequadas.

Tratamento de carcinomas basocelulares superficiais e/ou nodulares quando outras terapêuticas são inadequadas devido a possíveis problemas de morbidade relacionados com o tratamento ou a resultados cosméticos pouco satisfatórios. Incluem-se nestes casos as lesões cutâneas na face ou orelhas, lesões em zonas da pele muito danificadas pelo sol, lesões de grandes dimensões ou lesões recorrentes.

***1.1.1 Tratamento do carcinoma espinocelular in situ (Doença de Bowen) quando a excisão cirúrgica é considerada menos adequada.***

### 4.2. 4.2. Posologia e modo de administração

Adultos (incluindo os idosos)

O tratamento de queratoses actínicas consiste numa única sessão de terapêutica fotodinâmica. As lesões tratadas devem ser avaliadas 3 meses após o tratamento e, caso seja necessário, repete-se o tratamento com uma segunda sessão de terapia fotodinâmica. No tratamento de carcinomas basocelulares e da doença de Bowen devem ser realizadas duas sessões de terapêutica fotodinâmica separadas por uma semana de intervalo. Antes de aplicar o Metvix creme, a superfície da lesão deve ser preparada de modo a serem removidas as escamas e crostas associadas à lesão (curetagem). Normalmente, as lesões de carcinomas basocelulares nodulares estão cobertas por uma

camada de queratina epidérmica intacta que deve ser removida. O material tumoral exposto deve ser removido suavemente, sem qualquer tentativa de excisão para além das margens do tumor.

Usando uma espátula, aplicar uma camada de Metvix creme (cerca de 1 mm de espessura) na lesão e nos 5 a 10 mm de pele não afectada circundantes. Cobrir a área tratada com um penso oclusivo durante 3 horas.

Retirar o penso e limpar a área com soro fisiológico, expondo imediatamente a lesão a luz vermelha com um espectro contínuo de 570-670 nm e uma dose total de radiação de 75J/cm<sup>2</sup>. Pode usar-se luz vermelha com um espectro mais estreito desde que origine a mesma activação das porfirinas acumuladas. A intensidade de luz na superfície da lesão não deve ultrapassar os 200 mW/cm<sup>2</sup>.

Só devem ser usadas lâmpadas com marcação CE, equipadas com filtros e/ou espelhos reflectores necessários à minimização da exposição ao calor, luz azul e radiação UV. É importante assegurar que se está a administrar a dose de luz correcta. A dose de luz é determinada por factores como o tamanho do campo iluminado, a distância entre a lâmpada e a superfície da pele e o tempo de iluminação. Estes factores variam com o tipo de lâmpada. A lâmpada deve ser usada de acordo com o manual do utilizador. A dose de luz administrada deve ser monitorizada desde que exista para tal um detector adequado.

Tanto o doente como o operador devem respeitar as instruções de segurança fornecidas com a lâmpada. Durante o período de iluminação, o doente e operador devem usar óculos protectores adaptados ao espectro de luz emitido pela lâmpada.

Durante o período de iluminação não é necessário proteger a pele saudável, em redor da lesão.

As lesões múltiplas podem ser tratadas na mesma sessão de fototerapia dinâmica. As respostas das lesões devem ser avaliadas 3 meses após o tratamento. Nesta altura, as lesões que não apresentarem resposta completa podem ser tratados novamente se desejado. É recomendável efectuar uma análise histológica através de biópsia para confirmar a resposta das lesões correspondentes a carcinomas basocelulares e doença de Bowen. Subsequentemente, recomenda-se uma monitorização clínica cuidada a longo termo das lesões correspondentes a carcinomas basocelulares e doença de Bowen, recorrendo a análise histológica, se necessário.

Crianças e adolescentes

Não existe experiência no tratamento de doentes com menos de 18 anos.

#### **4.3. 4.3. Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes, incluindo o óleo de amendoim.

Carcinoma basocelular morfeiforme.

Porfíria.

#### **4.4. 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

O Metvix só deverá ser administrado na presença de um médico, enfermeiro ou de outro profissional de saúde com formação em terapêutica fotodinâmica com Metvix.

Não é recomendável o uso do Metvix durante a gravidez (ver secção 4.6).

As queratoses actínicas espessas (hiperqueratósicas) não devem ser tratadas com o Metvix. Não existe experiência sobre o uso de Metvix creme no tratamento de lesões pigmentadas, altamente infiltradas ou localizadas nos órgãos genitais. Não existe experiência sobre o uso deste medicamento no tratamento de lesões resultantes da

doença de Bowen com uma dimensão superior a 40 mm. Tal como acontece no tratamento da doença de Bowen por crioterapia e 5-FU, a resposta das lesões maiores (>20 mm de diâmetro) é menor do que aquela apresentada pelas lesões de menor dimensão. Não existe experiência sobre o tratamento da doença de Bowen em doentes transplantados sujeitos a terapêutica com imunossuppressores ou em doentes com história clínica de exposição ao arsénico.

O aminolevulinato de metilo pode causar sensibilização cutânea por contacto. O excipiente álcool cetosteárilico pode causar reacções cutâneas locais (ex. dermatite de contacto), o parahidroxibenzoato de metilo e o parahidroxibenzoato de propilo (E 218, E216) podem causar reacções alérgicas (possivelmente tardias).

Qualquer terapêutica UV deverá ser descontinuada antes do tratamento com Metvix. Como precaução geral, deverá evitar-se a exposição solar das lesões tratadas e da área de pele circundante durante cerca de dois dias após o tratamento.

Evitar o contacto do Metvix creme com a vista.

#### **4.5. 4.5. Interações medicamentosas e outras**

Não foram realizados estudos específicos de interacção com o aminolevulinato de metilo.

#### **4.6. 4.6. Gravidez e aleitamento**

Gravidez

Não existem dados sobre a exposição de grávidas ao aminolevulinato de metilo. Não foram realizados estudos de toxicidade ao nível da função reprodutiva em animais. Não se recomenda a utilização de Metvix durante a gravidez.

Aleitamento

Desconhece-se qual a quantidade de aminolevulinato de metilo que é excretada no leite humano após administração tópica do Metvix creme.

Na ausência de experiência clínica, a amamentação deve ser descontinuada durante 48 horas após a aplicação do Metvix creme.

#### **4.7. 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não aplicável.

#### **4.8. 4.8. Efeitos indesejáveis**

a) Aproximadamente 60% dos doentes desenvolveram reacções no local de tratamento que são atribuíveis aos efeitos tóxicos da terapêutica fotodinâmica (fototoxicidade) ou à preparação da lesão.

Os sintomas mais frequentes são as sensações de dor e queimadura, que tipicamente, começam durante a iluminação ou pouco depois e persistem durante algumas horas. Estes sintomas desaparecem no próprio dia do tratamento. Os sintomas são normalmente de gravidade leve a moderada e raramente requerem interrupção precoce da iluminação. Os sinais mais frequentes de fototoxicidade são o eritema e a formação de crostas. A maioria são de gravidade leve a moderada e persistem durante 1 ou 2 semanas ou, ocasionalmente, durante mais tempo.

O tratamento repetido com METVIX encontra-se associado a uma diminuição na frequência e gravidade das reacções fototóxicas locais.

b) A incidência de reacções adversas locais, numa população de 932 doentes em Ensaio Clínico, a receber o tratamento tal como aprovado é apresentada no quadro seguinte.

Sistema Orgânico (MedDRA)	Frequência*	Reacção Adversa
Desordens do sistema nervoso	Frequentes	Parestesia e cefaleia
Desordens oculares	Pouco frequentes	Edema e dores oculares
Desordens vasculares	Pouco frequentes	Hemorragia da lesão
Desordens gastrointestinais	Pouco frequentes	Náuseas
Desordens da pele e tecidos subcutâneos	Muito frequentes	Dores na pele, sensação de queimadura, formação de crostas, eritema.
	Frequentes	Infecção cutânea, ulceração, edema, turgescência, formação de bolhas, hemorragia cutânea, prurido, descamação, aquecimento local.
	Pouco frequentes	Urticária, rash, irritação da pele, reacção de fotossensibilidade, hipopigmentação cutânea, hiperpigmentação cutânea, rash associado a calor, desconforto na pele
Desordens gerais e condições do local de administração	Frequentes	Libertação do local de aplicação sensação de calor
	Pouco frequentes	Fadiga
<p>* Reacções adversas muito frequentes: Reacções adversas em <math>\geq 1/10</math> dos doentes.</p> <p>Reacções adversas frequentes: reacções adversas entre <math>\geq 1/100</math> e <math>&lt; 1/10</math> dos doentes.</p> <p>Reacções adversas pouco frequentes: Reacções adversas entre <math>\geq 1/1000</math> e <math>\leq 1/100</math> dos doentes.</p> <p>Foram incluídas reacções adversas reportadas por mais de dois doentes nos Ensaios clínicos.</p>		

O eczema no local de aplicação foi descrito em notificações pós-comercialização (frequência desconhecida).

#### 4.9. Sobredosagem

A gravidade das reacções fototóxicas locais como o eritema, dor e sensação de queimadura podem aumentar no caso do tempo de aplicação ser prolongado ou quando a intensidade da luz é muito elevada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.9 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Outros citotóxicos

ATC: L01X D03

Mecanismo de acção:

Após aplicação tópica do aminolevulinato de metilo verifica-se uma acumulação intracelular de porfirinas nas lesões cutâneas tratadas. As porfirinas intracelulares (incluindo as PpIX) são fotoactivas, são compostos fluorescentes que por activação da luz, na presença de oxigénio, produzem oxigénio singuleto. Este é responsável pela destruição de constituintes celulares, especificamente a mitocôndria.

A activação pela luz das porfirinas acumuladas desencadeia uma reacção fotoquímica tóxica para as células afectadas expostas à radiação.

### 5.2. Propriedades farmacocinéticas

Foi estudada a absorção dérmica in vitro do aminolevulinato de metilo marcado radioactivamente após aplicação na pele humana. Após 24 h, a absorção média cumulativa através da pele humana foi de 0,26% da dose administrada. Formou-se um depósito na pele contendo 4,9% da dose inicial. Não foram desenvolvidos estudos correspondentes na pele humana com lesões semelhantes às provocadas pelas queratoses actínicas, pele curetada ou sem estrato córneo.

Demonstrou-se que o Metvix creme origina uma acumulação aumentada de porfirinas nas lesões comparativamente à pele humana não afectada. Após aplicação do creme durante 3 horas e subsequente iluminação com luz não-coerente com comprimento de onda compreendido entre os 570 nm e 670 nm, sendo a dose total de radiação de 75 J/cm<sup>2</sup>, ocorre a activação completa das porfirinas. Estas, no final deste processo, regressam ao nível no qual se encontravam antes do início do tratamento.

### 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos sobre toxicidade geral e genotoxicidade, realizados na presença ou ausência de fotoactivação, não demonstraram a existência de riscos potenciais para o Homem. Não foram desenvolvidos estudos de carcinogenicidade ou estudos sobre a função reprodutiva com o aminolevulinato de metilo.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista de excipientes

Monoestearato de gliceril auto-emulsionante, Álcool cetosteárico, Estearato 40 polioxil, Parahidroxibenzoato de metilo (E 218), Parahidroxibenzoato de propilo (E 216), Edetato dissódico, Glicerol, Vaselina branca, Colesterol, Miristato de isopropilo, Óleo de amendoim, Óleo de amêndoas refinado, Álcool oleílico e Água purificada

### 6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

### **6.3. Prazo de validade**

Antes da abertura da bisnaga: 1 ano.  
1 semana após abertura da bisnaga.

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

As bisnagas depois de abertas devem ser usadas no prazo de uma semana.

Não utilizar o creme caso detecte sinais visíveis de deterioração (ex. escurecimento do creme de amarelo pálido para castanho).

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Bisnagas de alumínio, revestidas internamente com verniz, seladas com látex e tampa de rosca de polietileno de alta densidade. O Metvix creme encontra-se acondicionado em bisnagas de 2 g de creme.

### **6.6. Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GALDERMA International – sucursal em Portugal  
Av. Duque d'Ávila, 185 – 3º C  
1050-082 Lisboa

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. Nº DE REGISTO: 5262381 – BISNAGA 2G, 160 MG/G, ALU REVESTIDA A VERNIZ, TAMPA DE HDPE**

## **10. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 Novembro 2004

Data da última renovação: 07 Agosto 2006

## **11. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

12.