



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

11593

BUENOS AIRES,

19 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012455-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos y consentimiento informado y nueva condición de venta para la Especialidad Medicinal denominada METVIX / METIL 5-aminolevulinato, Forma farmacéutica y concentración: CREMA TOPICA CUTANEA, METIL 5-aminolevulinato 160 mg/g (16%), aprobada por Certificado N° 53.593.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que existen en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

*Handwritten signature*

*VP*

*FP*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N°

# 11593

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos y consentimiento informado, presentado para la Especialidad Medicinal denominada METVIX / METIL 5-aminolevulinato, Forma farmacéutica y concentración: CREMA TOPICA CUTANEA, METIL 5-aminolevulinato 160 mg/g (16%), aprobada por Certificado N° 53.593 y Disposición N° 0821/07, propiedad de la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 229 a 257, para los prospectos, de fojas 269 a

UP

AP



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

11593

274, para los rótulos y de fojas 216 a 218, para el consentimiento informado.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0821/07 los prospectos autorizados por las fojas 229 a 238, los rótulos autorizados por las fojas 269 y 272, y el consentimiento informado autorizado por las fojas 216, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo 1º, a cambiar su condición de venta que en lo sucesivo será: VENTA BAJO RECETA, USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.593 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, consentimiento informado y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información

UP

HP

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

11593

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,  
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012455-15-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

11593

  
Dr. ROBERTO LEBE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1.1.5.9.3** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.593 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: METVIX / METIL 5-aminolevulinato,  
Forma farmacéutica y concentración: CREMA TOPICA CUTANEA, METIL 5-aminolevulinato 160 mg/g (16%)

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0821/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010547-06-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, prospectos, consentimiento informado.	Anexo de Disposición N° 4202/09.	Rótulos de fs. 269 a 274, corresponde desglosar de fs. 269 y 272. Prospectos de fs. 229 a 257, corresponde desglosar de fs. 229 a 238. Consentimiento informado de fs. 216 a 218, corresponde desglosar fs. 216.-
Condición de venta	VENTA BAJO RECETA.-	VENTA BAJO RECETA, USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.-

VP

FP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.593 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..19..OCT. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-012455-15-9

DISPOSICIÓN N°

**11593**

Jfs

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten initials]*

*[Handwritten signature]*

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*[Handwritten mark]*

ORIGINAL

INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

11593



Proyecto de Prospecto

**Metvix**  
**Metil 5-aminolevulinato 160 mg/g (16%)**  
Crema tópica cutánea

Industria francesa / Industria británica  
Venta bajo receta  
Uso exclusivo profesional

**Fórmula:**

Cada gramo contiene:

Metil 5-aminolevulinato 160.0 mg (equivalente a clorhidrato de Metil 5-aminolevulinato 200.0 mg).

Excipientes: Monoestearato de glicerilo autoemulsionante 60 mg, Alcohol cetoestearílico 40 mg, Poloxil 40 estearato 30 mg, Metil parahidroxibenzoato (E218) 2 mg, Propil parahidroxibenzoato (E216) 1mg, Edetato disódico 10 mg, Glicerol 60 mg, Parafina blanca blanda 70 mg, Colesterol 10 mg, Miristato de isopropilo 40 mg, Aceite de maní 30 mg, Aceite refinado de almendras 20 mg, Alcohol oleílico 10 mg, Agua purificada 417 mg.

**Código ATC:** L01X D03

**Indicaciones:**

Tratamiento de queratosis actínica (QA) fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo cuando otros tratamientos se consideran menos apropiados.

Sólo para el tratamiento del carcinoma basocelular (BCC) superficial y/o nodular, cuando otros tratamientos disponibles sean inadecuados debido a la posible morbilidad relacionada con el tratamiento y al mal resultado estético; como puede ser en lesiones en la zona media de la cara o de las orejas, en lesiones en piel muy dañada por el sol, en lesiones extensas o en lesiones recurrentes.

Tratamiento del carcinoma de células escamosas *in situ* (enfermedad de Bowen) cuando la escisión quirúrgica se considera menos apropiada.

Metvix está indicado en adultos mayores de 18 años de edad.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción:

- Metvix con luz roja en QA, BCC y enfermedad de Bowen

FR



Después de la aplicación tópica de metil 5-aminolevulinato, se acumularán porfirinas intracelularmente en las lesiones cutáneas tratadas. Las porfirinas intracelulares (incluyendo la PpIX) son compuestos fluorescentes fotoactivos y, tras su activación con luz en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete, que produce daños en los compartimientos celulares, especialmente sobre las mitocondrias. La activación luminosa de las porfirinas acumuladas induce una reacción fotoquímica y, por tanto, fototoxicidad en las células diana expuestas a la luz.

- Metvix con luz del día en QA

Tras la aplicación tópica de metil 5-aminolevulinato, las porfirinas se producen intracelularmente en las lesiones de piel tratadas. Las porfirinas intracelulares (incluida la PpIX) son compuestos fluorescentes fotoactivos y, con la activación por la luz del día en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete, lo que produce daños en los compartimientos celulares, en especial en la mitocondria. Cuando Metvix es utilizado con luz del día, las PpIX son producidas continuamente y son activadas dentro de las células blanco durante las 2 horas de exposición a la luz del día, creando un efecto microtóxico constante.

#### Eficacia clínica

- Metvix con luz del día en QA

La eficacia y la seguridad de la terapia fotodinámica de Metvix con luz del día (DL-PDT) se comparó con la terapia fotodinámica de Metvix convencional (c-PDT) en dos estudios clínicos aleatorizados, de comparación intra-individual, ciego para el investigador, llevados a cabo en Australia y Europa, que incluían un total de 231 pacientes. Los pacientes fueron tratados en un lado de la cara o del cuero cabelludo con Metvix DL-PDT y en el lado contralateral con Metvix c-PDT.

Los resultados de ambos estudios Fase III demostraron que Metvix DL-PDT es similar (no inferior) a Metvix c-PDT para tratar lesiones por QA (en el cambio porcentual del número de lesiones tratadas por lado a las 12 semanas después de un tratamiento, respecto al valor de referencia) y es significativamente menos doloroso.

En el estudio australiano, el cambio porcentual respecto al valor de referencia en el número de lesiones leves tratadas era del 89,2% versus 92,8% para DL-PDT versus c-PDT respectivamente (IC al 95% de la diferencia media en el tratamiento: [-6,8; -0,3], por población por protocolo). En el estudio europeo, el cambio porcentual respecto al valor de referencia en el número total de lesiones (leves y moderadas) tratadas fue del 70,1% versus 73,6% para DL-PDT versus c-PDT respectivamente (IC al 95% de la diferencia media en el tratamiento: [-9,5; 2,4], por población per protocolo).

Metvix DL-PDT era casi indoloro en comparación con Metvix c-PDT, con una puntuación de dolor (en una escala de 11 puntos que iba de 0 a 10) de 0,8 frente a 5,7 ( $p < 0,001$ ) en el estudio australiano y 0,7 frente a 4,4 ( $p < 0,001$ ) en el estudio europeo.

En ambos estudios, independientemente de si el tiempo era soleado o nublado, se demostró la eficacia.



ORIGINAL

11593



La tasa de mantenimiento de respuesta de las lesiones en la semana 24, evaluada en el estudio australiano, fue alta para ambos tratamientos, siendo de 96 % para DL-PDT y 96,6 % para c-PDT.

#### Propiedades Farmacocinéticas

Se ha estudiado *in vitro* la absorción dérmica del metil 5-aminolevulinato marcado radiactivamente y aplicado sobre piel humana. Después de 24 horas, la media de absorción acumulada a través de la piel fue del 0,26% de la dosis administrada. Se formó un depósito cutáneo que contenía un 4,9% de la dosis. No se han realizado estudios correspondientes en piel humana con daños similares a las lesiones de queratosis actínica ni en piel raspada o sin estrato córneo.

En el hombre, se ha demostrado un mayor grado de acumulación de porfirinas en las lesiones tratadas con Metvix, en comparación con la piel normal. Después de la aplicación de la crema durante 3 horas y la posterior iluminación con luz incoherente de 570-670 nm de longitud de onda y, una dosis de luz total de 75 J/cm<sup>2</sup>, se produce fotoblanqueo completo con vuelta de los niveles de porfirinas a los valores previos al tratamiento.

#### Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios con animales mostraron toxicidad reproductiva al administrar metil 5-aminolevulinato por vía intravenosa a dosis altas durante la gestación. Dicha toxicidad incluye efectos en la osificación en conejos y un ligero aumento de la duración de la gestación en ratas. Por consiguiente, debe evitarse la administración de metil 5-aminolevulinato durante el embarazo en los seres humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con metil 5-aminolevulinato.

#### Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos (incluidos los ancianos)

##### QA, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja

Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas se deberían evaluar después de tres meses y si la respuesta ha sido incompleta, se debería aplicar un segundo tratamiento.

Para el tratamiento del carcinoma basocelular (BCC) y de la enfermedad de Bowen se deberían administrar dos sesiones con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar Metvix, se debería preparar la superficie de la lesión para eliminar las escamas y las costras, y raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones nodulares de BCC suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que se debería retirar.

FD

ORIGINAL

11593



El material tumoral expuesto se debería retirar suavemente sin intentar extirpar más allá de los márgenes del tumor.

#### QA usando luz del día

El tratamiento con luz del día puede utilizarse para tratar lesiones entre leves y moderadas de QA, con administración de 1 tratamiento. Las lesiones tratadas deberían evaluarse después de tres meses y, si la respuesta ha sido incompleta, se debería aplicar un segundo tratamiento.

#### Población pediátrica

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de Metvix en niños y menores de 18 años.

#### Forma de Administración

#### QA, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja

Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor), con la ayuda de una espátula sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante.

Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a la luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm<sup>2</sup> sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más estrecho de aproximadamente 630 nm (y una dosis de luz total de 37 J/cm<sup>2</sup>) que proporcione la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm<sup>2</sup>.

Sólo deben utilizarse lámparas con la marca CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis luminosa se determina por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea, y el tiempo de iluminación. Estos factores varían en función del tipo de lámpara, y la lámpara debe utilizarse según el manual del usuario correspondiente. Se debe controlar la dosis de luz administrada, si se dispone de un detector adecuado.

El paciente y el operador deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben llevar gafas protectoras adecuadas para el espectro de luz de la lámpara. Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión.

La piel sana no tratada que rodea la lesión no necesita ser protegida durante la iluminación.

Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento.

Una vez transcurridos tres meses se deben evaluar las respuestas de la lesión y, <sup>11593</sup> en dicha evaluación de las respuestas, si se desea, se pueden tratar las zonas de la lesión que muestren una respuesta incompleta. Se recomienda que la confirmación de la respuesta de las lesiones de BCC y la enfermedad de Bowen se realice mediante un examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda realizar un monitoreo clínico cercano, a largo plazo del BCC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuera necesario.

#### Tratamiento de la queratosis actínica (QA) con luz del día



Puede usarse tratamiento con Metvix y luz del día si las condiciones de temperatura son adecuadas para permanecer cómodamente en el exterior durante 2 horas. Si el tiempo es lluvioso, o con probabilidad de lluvias, no debería usarse el tratamiento con Metvix y luz del día. El médico debe asegurarse que el paciente comprenda las indicaciones necesarias para la aplicación de Metvix y luz de día.

Deberá aplicarse un protector solar adecuado a todas las zonas que estarán expuestas a la luz del día, incluyendo las áreas de tratamiento, previamente a la preparación de las zonas lesionadas. (Ver Advertencias y Precauciones Especiales para Uso).

Una vez que el protector solar se ha secado, el médico deberá remover escamas, costras y rugosidades superficiales de la piel antes de aplicar una fina capa de Metvix en la areas de tratamiento. No se necesita oclusión.

Los pacientes deben salir al exterior después de la aplicación de Metvix o a más tardar 30 minutos después. La DL-PDT se basa en la acumulación y blanqueo continuo de las protoporfirinas en el área a tratar, para ser un procedimiento casi indoloro. Un retraso en la exposición mayor a 30 minutos está asociado a mayor dolor por acumulación de protoporfirina IX. Un tiempo de exposición más prolongado que 2 hs o largas pausas intratratamiento en sitios interiores, provocarán mayor dolor.; Para minimizar el dolor y garantizar la máxima eficacia, el paciente deberá permanecer a continuación en exteriores durante 2 horas ininterrumpidas a plena luz del día y evitar entrar en interiores (No ingresar y permanecer en negocios, cafés, etc.). En días soleados, si el paciente se siente incómodo bajo la luz solar directa, puede refugiarse en zonas exteriores con luminosidad, sin que reciba la radiación solar en forma directa. Luego de transcurridas las 2 horas, el médico deberá remover el producto.

El paciente deberá aplicarse protector solar y evitar la exposición solar 48 horas posteriores al tratamiento.

ORIGINAL



11593

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, incluidos el aceite de maní, el maní o la soja.

Tumores que no responden a la terapia fotodinámica: Carcinoma basocelular morfeiforme infiltrante, Carcinoma espinocelular invasor.

Porfiria.

Lupus eritematoso

Dermatosis fotosensibles

Queratosis actínicas hipertróficas Grado III

Ver ítem: Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Advertencias y Precauciones Especiales para Uso

El uso de Metvix requiere un conocimiento específico de la terapia fotodinámica, ya que puede necesitar el uso de una lámpara de luz roja. En consecuencia, solo se debería administrar en presencia de un médico:

Al usar Metvix con luz del día debería aplicarse un protector solar a todas las zonas expuestas a la luz de día, incluidas las zonas de tratamiento, antes de la preparación de la zona lesionada. El protector solar usado debería ofrecer una protección adecuada (SPF30 o superior) y no debe incluir filtros físicos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro) dado que estos inhiben la absorción de la luz visible, lo que puede afectar a la eficacia. Solamente deberían usarse protectores solares con filtros químicos con el tratamiento con luz de día.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia.

La queratosis actínica hipertrófica (hiperqueratósica) no debe tratarse con Metvix. No se dispone de experiencia en el tratamiento con Metvix crema en lesiones pigmentadas, muy infiltrantes o aquellas localizadas en los genitales. No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de la enfermedad de Bowen mayores de 40 mm. Al igual que con el tratamiento de la enfermedad de Bowen con crioterapia y 5-FU, las tasas de respuesta de lesiones grandes (>20 mm de diámetro) son inferiores que las de lesiones pequeñas. No hay experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes trasplantados sujetos a un tratamiento inmunosupresor o en pacientes con historia de exposición al arsénico.

El metil 5-aminolevulinato puede causar sensibilización de la piel por contacto cutáneo resultando en angioedema, eczema en la zona de aplicación, o dermatitis alérgica de contacto. El excipiente alcohol cetostearílico puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto), el parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E-218, E-216) pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Antes del tratamiento con Metvix, debe interrumpirse cualquier tratamiento con luz ultravioleta (UV). Como precaución general, debe evitarse la exposición al sol de las zonas tratadas y la piel circundante durante 2 días después del tratamiento.

Debe evitarse que Metvix entre en contacto con los ojos.

FP



El dolor durante la iluminación con luz roja puede inducir un aumento de la presión sanguínea. Por tanto, se recomienda medir la presión sanguínea en todos los pacientes antes del tratamiento con luz roja. Si se produce un dolor intenso durante el tratamiento con luz roja, deberá comprobarse la presión sanguínea. En caso de hipertensión grave, deberá interrumpirse la iluminación con luz roja, además de tomar medidas sintomáticas apropiadas.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

Hay publicaciones que avalan el tratamiento combinado de modo secuencial con el 5-Fluoruracilo tópico o el Imiquimod tópico tanto previo a la terapia fotodinámica como posterior a la misma, donde concluyen que aumentan la eficacia sin modificar el perfil de seguridad.

#### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### Embarazo

Los datos sobre el uso de metil 5-aminolevulinato en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

No administrar Metvix durante el embarazo ni en mujeres en edad de procrear que no utilizan métodos de contracepción.

##### Lactancia

Se desconoce si el metil 5-aminolevulinato/los metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el posible riesgo para los recién nacidos/bebés. Debe de tomarse una decisión entre optar por discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento con Metvix, tomando en cuenta los beneficios de amamantar al niño y los beneficios del tratamiento en la mujer.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

No aplicable.

#### **Reacciones adversas**

##### Metvix con luz roja en QA, BCC y enfermedad de Bowen

a) Resumen del perfil de seguridad: aproximadamente el 60% de los pacientes experimenta reacciones localizadas en el lugar del tratamiento, atribuibles a los efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad) o a la preparación de la lesión.

Los síntomas más frecuentes son sensaciones de dolor y de quemazón en la piel, comenzando durante la iluminación o poco después, y duran unas pocas horas, resolviéndose generalmente en el día de tratamiento. Los síntomas son normalmente de severidad leve a moderada, y raramente, requiere una interrupción prematura de la iluminación. Los signos más frecuentes

FP

de fototoxicidad son eritema y costra. La mayoría son de severidad de leve a moderada y persisten durante 1 o 2 semanas, u ocasionalmente más tiempo.

El tratamiento repetido con Metvix se asocia a una disminución de la frecuencia y severidad de las reacciones de fototoxicidad locales.

b) Tabla de reacciones adversas: la incidencia de reacciones adversas en una población de estudio de 932 pacientes que recibieron un régimen de tratamiento estándar con luz roja (570-670 nm) y reacciones adversas notificadas a partir de la vigilancia pos comercialización se muestran en la tabla a continuación.

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) (ver Tabla 1).

Tabla 1 - Reacciones Adversas

Sistema corporal (MedRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	<i>Parestesias, cefalea</i>
Trastornos oculares	Poco frecuentes	<i>Hinchazón ocular, dolor ocular</i>
	Desconocida	<i>Edema palpebral</i>
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	<i>Hemorragia de la herida</i>
	Desconocida	<i>Hipertensión</i>
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	<i>Náuseas</i>
Trastornos de la piel y tejido Subcutáneo	Muy frecuentes	<i>Dolor en la piel, sensación de ardor en piel, costra, eritema</i>
	Frecuentes	<i>Infección cutánea, ulceración de la piel, edema cutáneo, inflamación de piel, ampollas, hemorragia cutánea, prurito, exfoliación de la piel, piel caliente.</i>
	Poco frecuentes	<i>Urticaria, erupción, irritación de la piel, reacción de fotosensibilidad, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel, erupción por calor, molestias en la piel</i>
	Desconocida	<i>Angioedema, edema de cara, eccema en el lugar de aplicación, dermatitis alérgica de contacto, erupción pustular (lugar de aplicación)</i>
Trastornos generales y del lugar de administración	Frecuentes	<i>Secreción en la zona de aplicación, sensación de calor</i>
	Poco frecuentes	<i>Fatiga</i>

Un estudio realizado en pacientes trasplantados inmuno comprometidos no ha identificado ningún problema de seguridad en esta población, siendo las reacciones adversas similares a las informadas en los ensayos clínicos en pacientes inmunocompetentes.

TP

ORIGINAL

11593



Metvix con luz del día en QA

No se notificaron nuevas reacciones adversas locales en los dos estudios en fase III de Metvix con luz del día en comparación con las reacciones adversas locales ya conocidas con Metvix y luz roja. Metvix DL-PDT resultó casi indoloro en comparación con Metvix c-PDT. (Rubel, Spelman et al Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to convencional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. British J Dermatol November 2014 Volume 171, Issue 5, pages i-I, 921-1276, e95-e96.- Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y et al. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015 Dec;29 (12): 2342-8. doi: 10.1111/jdv.13228. Epub 2015 Oct 5.)

**Sobredosis**

La gravedad de las reacciones fototóxicas locales, como el eritema, el dolor y la sensación de ardor en piel, puede aumentar en caso de tiempo de aplicación prolongado y/o intensidad de luz roja muy elevada.

**Argentina:**

Metvix es solo para uso externo. En caso de ingestión accidental debe considerarse un método apropiado de vaciamiento gástrico y la atención en el hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Otros países: De acuerdo a lo que la Autoridad Sanitaria indique.

**Precauciones especiales para el almacenamiento**

Conservar entre 2°C - 8 °C (en refrigerador). Utilizar el producto dentro de los 7 días luego de su apertura.

**Presentación**

Pomo de aluminio con tapon a rosca de HDPE conteniendo 2 g de crema.

**Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Elaborado por:**

Penn Pharmaceutical Services Ltd, Tafarnubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP23AA, Reino Unido.

Laboratoires Galderma, Zone Industrielle de Montdésir - 74540 Alby-sur-Chéran - Francia

FP

ORIGINAL



11593

**ARGENTINA:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.593

Dirección Técnica: María Laura Franco. Farmacéutica.

Importado y distribuido por GALDERMA Argentina S.A, Ruta 9 Km 37,5, calle Mozart s/N°, Centro Industrial Garín, Garín, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:

**CHILE:**

Importado por Galderma Chile Laboratorios Ltda.

**VENEZUELA:**

Importado y distribuido por Laboratorios Galderma Venezuela S.A. RIF: J-30475613-5.

FP



# ORIGINAL



11593

## Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Metvix 160 mg/g (16%)  
Metil 5-aminolevulinato  
Crema tópica cutánea

Industria francesa / Industria británica  
Venta bajo receta  
Uso exclusivo profesional

Cont. Neto: 2 g

### Fórmula:

Cada gramo contiene: Metil 5-Aminolevulinato 160.0 mg (equivalente a Clorhidrato de Metil 5- Aminolevulinato 200.0 mg).

Excipientes: Monoestearato de glicerilo auto-emulsionante 60 mg, Alcohol cetostearílico 40 mg, Poloxil 40 estearato 30 mg, Metil parahidroxibenzoato (E218) 2 mg, Propil parahidroxibenzoato (E216) 1mg, Edetato disódico 10 mg, Glicerol 60 mg, Parafina blanca blanda 70 mg, Colesterol 10 mg, Miristato de isopropilo 40 mg, Aceite de maní 30 mg, Aceite refinado de almendras 20 mg, Alcohol oleílico 10 mg, Agua purificada 417 mg.

Posología y Modo de Administración:  
Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación: Conservar entre 2°C - 8°C (en refrigerador). Utilizar el producto dentro de los 7 días luego de su apertura.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

### Elaborado por:

Penn Pharmaceutical Services Ltd., Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP23AA, Reino Unido.

Laboratoires Galderma, Zone Industrielle de Montdésir - 74540 Alby- sur- Chéran - Francia

### ARGENTINA:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.593.

Dirección Técnica: Maria Laura Franco-Farmacéutica

Importado y Distribuido por Galderma Argentina S.A., Ruta 9 Km 37,5, calle Mozart s/N°, Centro Industrial Garín, Garín, Pcia.de Buenos Aires.

SCHIATTI MARIA AUGUSTINA  
GALDERMA ARGENTINA S.A.

FB

ORIGINAL

Proyecto de Rótulo Envase Primario

11593<sup>242</sup>

Metvix 160 mg/g (16%)

Metil 5-aminolevulinato

Crema tópica cutánea

Venta bajo receta

Uso exclusivo profesional

2 g

Conservar entre 2°C - 8°C (refrigerador).

Lote:

Vence:

R

SCHIATTI MARIA EUGENIA  
C. R. P. N. N. N. N. N.  
DATE

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA EL TRATAMIENTO CON METVIX Y LUZ DE DIA

11593 ORIGINAL



Nº de Historia Clínica: .....

Sr/Sra: .....  
(Nombre y dos apellidos del paciente)

De ..... años de edad,

Con domicilio en: ..... y DNI: .....  
(Domicilio del paciente)

**DECLARO**

Que el DOCTOR/A .....  
(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)

Me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir TRATAMIENTO CON METVIX Y LUZ DE DIA.

1.- La indicación por la cual se recomienda el uso de Metvix y Luz de día es para el tratamiento de Queratosis actínica fina, la cual ha sido diagnosticada por mi médico.

2.- Comprendo que el médico me ha informado las características del tratamiento.

Entre las cuales:

- ✓ Deben realizarme la aplicación del producto en el consultorio médico.
- ✓ Luego de la aplicación, debo permanecer 2 horas ininterrumpidas a plena luz del día y evitar entrar en interiores. En días soleados, si me siento incómodo/a bajo la luz solar directa, puedo refugiarme a la sombra.
- ✓ Luego del periodo de exposición de 2 horas, debo volver al consultorio, en donde el médico retirará el producto por medio de lavados.
- ✓ En caso de tener que interrumpir la exposición a la luz solar, debo regresar al consultorio para que el médico proceda al retiro del producto y me indique como continuar con el tratamiento.

Luego de recibido el tratamiento:

- ✓ Se debe evitar la exposición solar el resto del día
- ✓ Se recomienda utilizar diariamente un protector solar.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Y en tales condiciones

**CONSIENTO**

Que se me realice TRATAMIENTO CON METVIX Y LUZ DE DIA

En ..... a .....  
(Lugar) (Fecha)

Firma Médico

Firma Paciente

Nota: Se firman 2 ejemplares de igual tenor, uno para el paciente y el otro deberá ser adjuntado a la historia clínica del paciente.

RP

SCHIATTI MARÍA EUGENIA  
Co-Directora Técnica  
GALDERMA ARGENTINA S.A