МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000468-270417
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
МЕТВИКС®

Регистрационный номер: ЛП-000468
Торговое наименование: Метвикс®
Международное непатентованное наименование (МНН) или группировочное наименование: метиламинолевулинат
Лекарственная форма: крем для наружного применения

Состав:
В 1 г крема содержится:
Действующее вещество:
Метиламинолевулинат гидрохлорид - 200 мг
(что соответствует 160 мг метиламинолевулината)
Вспомогательные вещества:
глицерил моностеарат – 60 мг, цетостеариловый спирт – 40мг, макрогола стеарат – 30 мг, метилпарагидроксибензоат (Е 218) – 2 мг, пропилпарагидроксибензоат (Е 216) – 1 мг, динатрия эдетат – 10 мг, глицерол – 60 мг, парафин мягкий белый – 70 мг, холестерол – 10 мг, изопропилмиристат – 40 мг, арахиса масло – 30 мг, миндаля масло – 20 мг, олеиловый спирт – 10 мг, вода очищенная – 417 мг.

Описание:
Легко наносимый однородный крем желтого цвета без характерного запаха.

Фармакотерапевтическая группа:
Фотосенсибилизирующее средство
Код АТХ: L01X D03

Фармакологические свойства:
Фармакодинамика
После наружного нанесения метиламинолевулината в клетках обработанных участков пораженной кожи накапливаются проактивные порфирины. Внутриклеточные проактивные порфирины (включая PpIX - протопорфирин IX) являются фотоактивными, флуоресцирующими соединениями. После активации светом в присутствии кислорода в результате взаимодействия с проактивными порфиринами кислород переходит в синглетное состояние, образуя «синглетный» кислород, который вызывает повреждение компонентов клетки, в особенности митохондрий.
При применении препарата Метвикс® в сочетании с красным светом при ЛК (лучевом кератозе), БКР (базально-клеточном раке кожи) и болезни Боуэна световая активация аккумулированных проактивных порфиринов приводит к фотохимической реакции и последующей фототоксичности для облученных светом клеток-мишеней.
При применении препарата Метвикс® в сочетании с дневным светом при лучевом кератозе наблюдается постоянное образование PpIX, которые активируются в клетках-мишенях в течение 2 часов после воздействия дневного света, вызывая постоянный микрофототоксический эффект.
Фармакокинетика
В исследованиях *in vitro* было изучено всасывание радиоактивного метиламинолевулината через кожу. Через 24 часа после обработки среднее суммарное всасывание через кожу

человека составило 0,26 % от нанесенной дозы. В коже сформировалось депо метиламинолевулината, содержавшее 4,9 % дозы.
В ходе исследований было отмечено, что после обработки кожи пациентов кремом Метвикс® проактивные порфирины накапливались в пораженных участках в большей степени, чем на участках здоровой кожи. После нанесения крема на 3 часа и последующего освещения некогерентным светом с длиной волны 570-670 нм при суммарной дозе света 75 Дж/см^2 происходило полное фотообесцвечивание и содержание проактивных порфиринов возвращалось к первоначальному значению, до обработки препаратом Метвикс®.

Показания к применению:
-Тонкослойный или непигментированный и не являющийся гиперкератинизированным лучевой кератоз лица и волосистой части головы в случаях, когда другие методы признаны менее целесообразными.
-Поверхностный и/или узелковый базально-клеточный рак кожи, не подлежащий лечению другими методами из-за возможных осложнений, вызываемых лечением, а так же из-за неудовлетворительного косметического эффекта, например, при локализации поражений на лице и ушах, на сильно поврежденной солнцем коже, а также при обширных или рецидивирующих поражениях.
-Внутриэпидермальный плоскоклеточный рак кожи (плоскоклеточный рак *in situ*, болезнь Боуэна), когда хирургическое лечение признано менее целесообразными.

Противопоказания:
Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
Склеродермоподобный базально-клеточный рак кожи.
Порфирия.
Аллергические реакции к арахисовому маслу.
Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью:
Следует избегать прямого попадания крема Метвикс® в глаза.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:
Беременность
Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного токсического воздействия на репродуктивную функцию.
Клинические данные о применении метиламинолевулината в период беременности ограничены или отсутствуют, вследствие чего не рекомендуется применять крем Метвикс® во время беременности.
Период грудного вскармливания
Неизвестно, выделяется ли метиламинолевулинат или его метаболиты в грудное молоко после нанесения крема Метвикс®.
Риск для новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен.
В отсутствие клинического опыта грудное вскармливание следует отменить на 48 часов после нанесения крема.

Способ применения и дозы:
Только для наружного применения.
Взрослые (включая лиц пожилого возраста)
Применение в сочетании со светодиодной лампой, излучающей свет в красном спектре, при ЛК, БКР и болезни Боуэна
Для лечения лучевых кератозов (ЛК) следует провести один сеанс фотодинамической терапии.

Для лечения базально-клеточного рака кожи (БКР) и болезни Боуэна следует провести два сеанса с 1-недельным интервалом между ними.
Через три месяца после сеанса следует оценить результаты лечения и при необходимости провести второй сеанс.
Перед лечением каждый очаг поражения на коже должен быть обработан: следует удалить все чешуйки и корочки и придать поверхности кожи шероховатость. При узелковых поражениях БКР удаляют слой интактного эпидермиса. Наружный слой опухоли осторожно иссекают, не выходя за её границы.
Затем следует нанести слой крема Метвикс® (приблизительно 1 мм толщиной) на поражённый участок и окружающие 5-10 мм здоровой кожи с помощью шпателя и накрыть обработанный участок окклюзионной повязкой на 3 часа.
Через 3 часа удалить повязку, очистить обработанный участок 0,9 % раствором натрия хлорида и немедленно облучить его красным светом с непрерывным спектром 570-670 нм, чтобы суммарная доза светового излучения, полученного поверхностью пораженного участка, составила 75 Дж/см^2. Возможно использование красного света с более узким спектром (и общей дозой облучения 37 Дж/см^2), обеспечивающего такую же активацию аккумулированных проактивных порфиринов. Интенсивность светового воздействия на поверхность пораженного участка не должны превышать 200 мВт/см^2.
Допускается использование ламп только с маркировкой «CE», снабжённых необходимыми фильтрами и/или отражающими зеркалами, чтобы минимизировать воздействие тепла, синего света и УФ-излучения. Важно обеспечить назначение надлежащей дозы облучения, которая определяется рядом факторов, включая размер светового поля, расстояние между лампой и поверхностью кожи и продолжительность облучения. Эти факторы зависят от типа лампы, поэтому ее следует использовать в соответствии с прилагающейся инструкцией по эксплуатации. Дозу облучения можно также контролировать при наличии соответствующего детектора.
Пациент и оператор должны соблюдать правила техники безопасности согласно инструкции, прилагаемой к источнику света. На время сеанса облучения оператор и пациент должны надевать специальные очки, обеспечивающие защиту в соответствии со спектром излучения лампы.
Защита здоровой кожи вокруг пораженных участков не является обязательной во время облучения. В течение одного лечебного сеанса возможно проведение обработки нескольких очагов поражения.
Ответ на лечение следует оценивать через 3 месяца после обработки. При лечении БКР и болезни Боуэна рекомендуется подтверждать реакцию на лечение с помощью биопсии и последующего гистологического исследования. При необходимости поражённые участки с неполным ответом на лечение могут быть обработаны повторно. В последующем рекомендуется длительное клиническое наблюдение за течением БКР и болезни Боуэна с проведением, в случае необходимости, гистологического анализа.
Применение в сочетании с дневным светом при ЛК
Обработка пораженных участков препаратом Метвикс® при лечении ЛК может проводиться в условиях естественного дневного освещения, если температурные условия позволяют находиться на улице в течение двух часов после нанесения крема Метвикс®. Проведение данной процедуры в дождливую погоду не рекомендуется.
Перед подготовкой пораженных участков к лечению на все открытые участки кожи, включая области поражений, необходимо нанести солнцезащитный крем с фактором защиты SPF30 или выше, не содержащий физических фильтров (таких как: титана диоксид, цинка оксид, железа оксид), которые подавляют поглощение видимой части спектра, что может повлиять на эффективность лечения. При обработке пораженных участков с использованием дневного света допускается применение солнцезащитных кремов только с химическими фильтрами.
После высыхания солнцезащитного крема необходимо удалить чешуйки и корочки и придать шероховатость поверхности кожи перед нанесением тонкого слоя крема Метвикс® на участки, подлежащие лечению. Использование окклюзионной повязки не требуется. Не позднее, чем через 30 минут после нанесения крема Метвикс®, необходимо выйти на улицу

во избежание чрезмерного накопления протопорфирина IX и, вследствие чего, усиления боли при воздействии света. Для снижения степени возможных болевых ощущений и обеспечения максимальной эффективности лечения пациент должен находиться на улице при дневном свете и не заходить в помещение в течение двух часов после нанесения препарата Метвикс®. В солнечную погоду допускается нахождение в тени, если пациент чувствует недомогание при прямом солнечном воздействии. Через два часа после нанесения препарат следует смыть водой.

Применение у детей
Безопасность и эффективность применения препарата Метвикс® у детей младше 18 лет не изучена.

Побочное действие:
При лечении препаратом Метвикс® в сочетании с красным светом при ЛК, БКР и болезни Боуэна приблизительно у 60 % пациентов на обработанной поверхности кожи отмечаются побочные реакции, приписываемые токсическим эффектам фотодинамической терапии (фототоксичности) или связанные с подготовкой пораженной поверхности к лечению.
Наиболее часто отмечаются боль и ощущение жжения кожи, которые обычно начинаются во время облучения светом или вскоре после него и продолжаются в течение нескольких часов, исчезая к концу дня. Интенсивность местных реакций фототоксичности обычно слабая или умеренная и редко требует досрочного прекращения сеанса фотодинамической терапии. Наиболее частыми симптомами фототоксичности являются эритема и образование струпа, которые в большинстве случаев носят легкий или умеренный характер и могут сохраняться в течение 1-2 недель, иногда дольше.
При повторном лечении кремом Метвикс® частота и тяжесть местных фототоксических реакций снижаются.
В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинического исследования с участием 932 пациентов, получавших стандартную схему лечения в сочетании с красным светом, а также нежелательные реакции, описанные в пострегистрационный период.
Нежелательные реакции классифицировали по системам органов и частоте встречаемости: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100), редко (≥ 1/10 000 - <1/1000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных)

Система органов (MedDRA)	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны нервной системы	часто	Парестезия, головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	Припухлость глаз, боль в глазах
	частота неизвестна	Отек век
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	Кровоточивость раневой поверхности
	частота неизвестна	Гипертензия
Нарушения со стороны пищеварительной системы	нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	Боль, ощущение жжения кожи, образование струпа, эритема
	часто	Инфекция кожи, образование язв, отек кожи, припухлость кожи, образование волдырей, кровоточивость кожи, зуд, шелушение кожи, ощущение жара в коже

	нечасто	Крапивница, сыпь, раздражение кожи, реакция фоточувствительности, гипопигментация кожи, гиперпигментация кожи, потница, ощущение дискомфорта
	частота неизвестна	Ангионевротический отек, отек лица (припухлость лица), пустулезные высыпания (пустулы в области применения), экзема в области применения, аллергический контактный дерматит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто	Выделения в области нанесения, ощущение жара
	нечасто	Чувство усталости

Исследование, проведенное с участием пациентов со сниженным иммунитетом после трансплантации органов, не выявило никаких данных, указывающих на влияние на безопасность препарата у данной категории пациентов. Нежелательные явления соответствовали описанным в исследованиях с участием иммунокомпетентных пациентов.

При проведении двух исследований III фазы по изучению препарата Метвикс® в сочетании с дневным светом не сообщалось о новых местных нежелательных реакциях по сравнению с уже известными местными нежелательными реакциями, возникающими при его использовании в сочетании с красным светом. Метвикс® в сочетании с дневным светом практически не вызывал боли у пациентов по сравнению с его применением в сочетании с красным светом.
В двух исследованиях III фазы с участием 231 пациента местные нежелательные реакции встречались реже при применении препарата Метвикс® в сочетании с дневным светом, чем при применении Метвикс® в сочетании с красным светом (45,0% и 60,1% пациентов, соответственно).

Передозировка:
В случае более продолжительного воздействия крема или применении света значительно более высокой интенсивности боль, эритема и ощущение жжения могут усиливаться.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:
Лекарственные взаимодействия не известны.
Существует вероятность, что одновременное использование других средств с фотосенсибилизирующим действием может усилить фотосенсибилизацию при лечении кремом Метвикс®.

Особые указания:
Лечение препаратом Метвикс® в сочетании с красным светом светодиодной лампы следует проводить только в присутствии врача, медицинской сестры или другого медицинского работника, имеющего опыт проведения фотодинамической терапии с применением препарата Метвикс®, поэтому в данном случае лекарственное средство доступно только в стационарах и других лечебно-профилактических учреждениях.
Применение крема Метвикс® в сочетании с дневным светом не требует специального обучения, в этом случае препарат может отпускаться из аптек по рецепту.
Однако, согласно рекомендациям, приведенным в разделе «Способ применения и дозы», в обоих случаях обработка кожи пациента перед нанесением крема Метвикс® должна проводиться только медицинским работником.
Не следует применять крем для лечения плотного (гиперкератозного) лучевого кератоза.
Отсутствует опыт лечения кремом Метвикс® пигментированных поражений, поражений с высокой степенью инфильтрации или расположенных в области гениталий, а также болезни Боуэна с размером очагов поражений более 40 мм. Как и при лечении болезни Боуэна с использованием криотерапии и фторурацила, частота ответов при крупных очагах (>20 мм в

диаметре) ниже, чем при лечении очагов малого размера. Отсутствует опыт лечения болезни Боуэна у пациентов, перенесших трансплантацию и получающих иммуносупрессивную терапию, а также у пациентов после экспозиции мышьяком.
При контакте с кожей метиламинолевулинат может вызвать сенсибилизацию, приводящую к ангионевротическому отеку, возникновению экземы или аллергического контактного дерматита в области нанесения крема. Вспомогательные вещества, такие как цетостеариловый спирт и арахиса масло, в редких случаях могут вызвать местные кожные реакции (например, контактный дерматит); метил- и пропилпарагидроксибензоаты (Е218, Е216) могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).
Следует отменить любые формы терапии УФ-светом перед началом лечения.
Избегать солнечного облучения обработанных поражённых участков и окружающих участков кожи в течение двух дней после нанесения крема.
Не следует наносить крем Метвикс® на веки и слизистые оболочки, избегать его попадания в глаза.
У пацентов с гипертензией в анамнезе боль во время облучения может вызывать повышенное артериальное давление. Поэтому рекомендуется измерять артериальное давление у пациентов, испытывающих сильную боль. При развитии тяжелой гипертензии следует прервать облучение и, при необходимости, принять соответствующие меры для нормализации артериального давления.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:
Препарат Метвикс® не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска:
Крем для наружного применения 16% по 2,0 г в алюминиевой тубе, покрытой снаружи белой эмалью, внутри - эпоксидной смолой сорта для пищевых продуктов. Конец тубы закрыт алюминиевой мембраной и завинчивающимся колпачком с пробойником. По 1 тубе вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения:
При температуре от 2 до 8 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности:
15 месяцев. Не использовать по истечении срока годности.
Срок годности после вскрытия упаковки – 1 неделя.

Условия отпуска:
Для стационаров.
По рецепту.

Название и адрес производителя:
Penn Pharmaceutical Services Limited, United Kingdom,
Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, United Kingdom.
Пенн Фармасьютикал Сервисиз Лимитед, Великобритания,
Тафарнаубах, Тредегар, Гвент NP22 3AA, Великобритания.

Или

Laboratoires Galderma, France,
Zone Industrielle Montdesir, 74540 Alby sur Cheran, France.
Лаборатории Галдерма, Франция,
Зон Индустриель, Монтдезир, 74540 Альби сюр Шеран, Франция.

Владелец регистрационного удостоверения в России:
Galderma SA, Switzerland
Zugerstrasse 8, 6330 CHAM Switzerland
Галдерма СА, Швейцария
Цугерштрассе, 8, 6330 CHAM, Швейцария

Претензии потребителей направлять в ООО "Галдерма" по адресу:
Россия, 125284, Москва, Ленинградский проспект, д.31А, стр.1.
Тел./факс: +7 (495) 540-50-17

Менеджер по регуляторным отношениям _____ Замахаева А.М.

подпись ФИО