

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hexvix 85 mg jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo jauhetta sisältää heksaminolevulinaattihydrokloridia vastaten 85 mg heksaminolevulinaattia.

50 ml:n liuotinisäyksen jälkeen 1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 1,7 mg heksaminolevulinaattia vastaten 8 mmol/l heksaminolevulinaattiliuosta.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon.

Jauhe: valkoinen-luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen

Liuotin: kirkas väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Hexvix sinisen valon fluoresenssikystoskopia on tarkoitettu lisätutkimusmenetelmäksi normaalin valkoisen valon kystoskopian rinnalle osana virtsarakon syövän diagnosointia, hoitoa ja seuranta potilaille, joilla tiedetään olevan virtsarakon syöpä tai joilla epäillään vahvasti olevan virtsarakon syöpä. Ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hexvix-kystoskopian saavat suorittaa ainoastaan sellaiset hoitoalan ammattilaiset, jotka on erityisesti koulutettu Hexvix-kystoskopian käyttöön. Rakkoo tulisi tyhjentää ennen instillaatiota.

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat)

50 ml 8 mmol/l Hexvix-liuosta (ks. kohta 6.6) lasketaan virtsarakkoon katetrin kautta. Potilaan tulisi pitää neste rakossa noin 60 minuutin ajan.

Rakon tyhjentämisen jälkeen kystoskooppinen tutkimus sinisellä valolla tulisi aloittaa noin 60 minuutin sisällä. Kystoskooppinen tutkimus on aloitettava viimeistään 3 tunnin kuluttua siitä, kun Hexvix on instilloitu rakkoon.

Vaikka virtsa pysyisi rakossa huomattavasti yhtä tuntia lyhyemmän ajan, tutkimus on aloitettava aikaisintaan 60 minuutin kuluttua. Virtsan pysymiselle rakossa ei ole vahvistettu vähimmäisaikaa, jonka alittaminen tekee tutkimuksesta ei-informatiivisen.

Optimaalisen visualisoinnin saavuttamiseksi on suositeltavaa tutkia ja kartoittaa koko virtsarakko sekä valkoisella että sinisellä valolla ennen minkään kirurgisen toimenpiteen aloittamista. Koepalat kaikista kartoitetuista leesioista tulisi yleensä ottaa valkoisessa valossa ja täydellinen resektio on varmistettava sinisessä valossa.

Olisi käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä kystoskopia-laitteita, joissa on tarpeelliset suodattimet sekä normaalin valkoisen valon kystoskopiaa että sinisen valon (aallonpituus 380–450 nm) fluoresenssikystoskopiaa varten.

Kystoskopian aikana saadut valoannokset vaihtelevat. Tyypilliset (valkoisen ja sinisen valon) valoannokset ovat välillä 180–360 J voimakkuuden ollessa 0,25 mW/cm².

Lapset ja nuoret:

Alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidosta ei ole kokemuksia.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioiden, myös anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden, mahdollisuus on aina otettava huomioon (ks. kohta 4.8). Elvytysvälineistön on oltava välittömästi saatavilla.

Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella Hexvix-valmisteen toistuvaan käyttöön ei liity riskiä, kun sitä käytetään virtsarakon syöpää sairastavien potilaiden seurantaan. Spesifisiä tutkimuksia ei kuitenkaan ole suoritettu.

Heksaminolevulinaattia ei tule käyttää potilaille, joilla on suuri vaara virtsarakon tulehdukseen, esim. BCG-terapian jälkeen, tai kohtalaisessa tai vaikeassa leukosytouriassa. Laajalle levinneen virtsarakon tulehduksen mahdollisuus tulisi sulkea pois kystoskopian avulla ennen valmisteen antamista. Tulehdus saattaa johtaa liialliseen porfyriinin muodostumiseen ja suurempaan paikallisen toksisuuden vaaraan valaistuksessa sekä väärään fluoresenssiin.

Mikäli laajalle levinnyt virtsarakon tulehdus todetaan tutkimuksen aikana valkoisella valolla, tulisi tutkimusta sinisellä valolla välttää.

Potilailla, joille on hiljakkoin suoritettu virtsarakon leikkaustoimenpide, on väärän fluoresenssin vaara suurempi resektioalueella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Heksaminolevulinaatilla ei ole suoritettu mitään erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja heksaminolevulinaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Varmuuden vuoksi Hexvix-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö heksaminolevulinaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Hexvix-hoidon ajaksi.

Fertiliteetti

Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä naisten fertiliteettiin kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Vaikutusta miesten fertiliteettiin ei ole tutkittu eläimillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat raportoidut haittavaikutukset olivat ohimeneviä ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Kaikkein useimmin raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat virtsarakon spasmi, jota raportoitiin 2,4 %:lla potilaista, dysuria 1,8 %:lla potilaista, virtsarakon kipu 1,7 %:lla potilaista, sekä hematuria 1,7 %:lla potilaista. Havaittuja haittareaktioita voitiin odottaa normaaleista kystoskopia- ja rakon transuretraaleista resektiotoimenpiteistä (TUR) saadun kokemuksen perusteella.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraporteissa ilmenneet haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymisen	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Kystiitti, sepsis, virtsatietulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Kohonnut veren valkosolujen määrä, anemia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksin kaltainen shokki
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinainen	Kihti
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonnut seerumin bilirubiini, kohonneet maksaentsyymiarvot
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Virtsarakon spasmi, virtsarakon kipu, dysuria, virtsan retentio, verivirtsaisuus
	Melko harvinainen	Virtsaputken kipu, pollakisuria, virtsaamispakko, virtsaelinsairaudet
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Balaniitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pyreksia

Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Toimenpiteen jälkeinen kipu
	Melko harvinainen	Toimenpiteen jälkeinen kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään raporttoimaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivuston www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kautta tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Mitään haittavaikutuksia ei ole raportoitu, kun nesteen instillaatioaika rakossa on ylittänyt 180 minuuttia (3 kertaa suositeltu pitoaika rakossa), yhdessä tapauksessa 343 minuuttia. Mitään haittatapahtumia ei ole raportoitu sellaisista annosmääritystutkimuksista, joissa on käytetty kaksi kertaa suositeltua heksaminolevulinaattipitoisuutta suurempaa pitoisuutta.

Suosittelua suuremmasta valon intensiteetistä tai pidentyneestä altistuksesta valolle ei ole kokemuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostinen valmiste, ATC-koodi: V04CX

Heksaminolevulinaatilla suoritetuissa *in vitro* -tutkimuksissa on havaittu huomattavaa porfyriinifluoresenssin muodostumista malignissa uroteelissa, kun se on altistettu heksaminolevulinaatille.

Ihmisillä Hexvixin on osoitettu aiheuttavan suurempiasteista porfyriinien kumuloitumista vaurioituneeseen uroteeliin verrattuna normaaliin rakon uroteeliin. Kun Hexvix on annosteltu rakkoon 1 tunnin ajaksi ja sitä seuraa läpivalaisu sinisellä valolla, voidaan tuumorit nähdä helposti fluoresenssin avulla.

Hexvixiä koskeviin kliinisiin tutkimuksiin kuului 1072 arvioitavaa potilasta, joilla tiedettiin tai vahvasti epäiltiin olevan virtsarakon syöpä. Potilaille suoritettiin kystoskopia valkoisella valolla, ja sen jälkeen sinisellä valolla, lisäksi otettiin koepalat.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla tiedettiin tai epäiltiin olevan virtsarakon syöpä kystoskopian tai positiivisen virtsan sytologian perusteella.

Tutkimuksissa, joissa potilailla oli kohonnut CIS (carcinoma in situ)-riski, havaittiin merkittävästi enemmän CIS- ja papillaarisia leesioita sinisen valon kystoskopian jälkeen verrattuna tavanomaiseen valkoisen valon kystoskopiaan. Todettujen CIS-leesioiden määrä oli 49,5 % tavanomaisella valkoisen valon kystoskopialla ja 95,0 % sinisen valon kystoskopialla, ja todettujen papillaaristen leesioiden määrä vaihteli välillä 85,4 % - 94,3 % valkoisen valon kystoskopian kohdalla ja välillä 90,6 % - 100 % sinisen valon kohdalla.

Yhdessä yllä mainituista tutkimuksista tarkasteltiin Euroopan urologian yhdistyksen (European Association of Urology) suositusten mukaisen virtsarakon pinnallisen syövän hoidon vaikutuksia. Sinisen valon kystoskopian löydökset johtivat onnistuneempaan hoitoon 17 %:lla potilaista. Toisaalta potilaista 5,5 %:lla hoitotulos oli vähemmän onnistunut käytettäessä pelkästään sinisen valon kystoskopiaa. Onnistuneemmassa hoidossa tuumorit havaittiin paremmin verrattuna tavanomaiseen

kystoskopiaan, ja havaituksi tuli enemmän pTa-leesioita (20 %:lla potilaista), enemmän CIS-leesioita (14 %), ja enemmän pT1-leesioita (11 %), jotka havaittiin vain Hexvix-kystoskopialla.

Potilailla, joilla oli papillaarisia kasvaimia ja kohonnut uusiutumiseriski, suoritettiin satunnaistettu, vertaileva tutkimus, jossa käytettiin ainoastaan valkoista valoa. Kun kontrollina käytettiin samaa potilasta, havaittiin että yhteensä 16,4 %:lla (47/286) potilaista, joilla oli pTa/pT1-leesioita oli yksi tai useampia tällaisia leesioita, jotka havaittiin ainoastaan Hexvix sinisen valon kystoskopian avulla. Potilaita, joilla oli pTa/pT1-leesioita seurattiin 9 kuukauden ajan kystoskopian jälkeen, ja uusiutuvuus oli vähäisempää Hexvix-ryhmässä (47 %, 128/271) kuin ITT-populaation ryhmässä, jossa käytettiin ainoastaan valkoisen valon kystoskopiaa (56,1 %, 157/280), ja jossa taudin oletettiin uusiutuneen kaikilla potilailla, joilta tiedot puuttuvat. Tutkimuksessa oli liikaa potilaita, joilta tiedot puuttuivat (56/128 Hexvix-ryhmässä ja 59/157 kontrolliryhmässä), jotta eroa voitaisiin pitää tilastollisesti varmana ($p=0.03-0.06$, riippuen puuttuvien tietojen käsittelystä). Lisää seurantatietoa saatiin 86 %:sta tutkimukseen osallistuvista potilaista. Seuranta-ajan mediaani oli 53 kuukautta pelkän valkoisen valon ryhmässä ja 55 kuukautta Hexvix-ryhmässä. Hexvix-ryhmän potilailla taudin uusiutumiseen kuluvan ajan ja uusiutumismuuttujan elinajan mediaani oli 7 kuukautta pidempi (16 kuukautta Hexvix-ryhmässä ja 9 kuukautta valkoisen valon ryhmässä, $p=0.04-0.06$, riippuen puuttuvien tietojen ja kuolemien käsittelystä).

Värierojen positiivisten leesioiden kokonaismäärä kasvoi sinisen valon kystoskopian jälkeen, 17,3 % valkoisen valon kystoskopian kohdalla ja 21,9 % sinisen valon kystoskopian kohdalla.

Toimintamekanismi

Heksaminolevulinaatin rakonsisäisen instillaation jälkeen porfyriinit kumuloituvat intrasellulaarisesti rakon seinämän vaurioihin. Intrasellulaariset porfyriinit (mukaan lukien PpIX) ovat valoaktiivisia, fluoresoivia aineita, jotka säteilevät punaista valoa sinisen valon aktivoituessa. Tämän tuloksena esialignit ja malignit vauriot hohtavat punaisena sinisellä taustalla. Virheellistä fluoresenssia voidaan havaita tulehduksen seurauksena.

5.2 Farmakokinetiikka

Rotille suoritetuissa *in vivo* autoradiografiatutkimuksissa on rakkoon annostelun jälkeen havaittu suuria heksaminolevulinaattipitoisuuksia rakon seinämissä.

Kun radiologisesti merkittävä heksaminolevulinaattia annosteltiin virtsarakkoon terveille vapaaehtoisille, koko radioaktiivisuuden systeeminen biologinen hyötyosuus oli noin 5 - 10 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla suoritettujen kokeiden tulokset eivät osoittaneet mitään systeemisen toksisuuden vaaraa.

Rotille ja koirille suoritettiin seitsemän päivää kestäneitä rakonsisäisiä sietokokeita, joissa niitä ei altistettu valolle. Rotille suoritettavissa kokeissa esiintyi leukosytoosipauksia, mikä viittaa heksaminolevulinaatin tulehdukselliseen vaikutukseen. Myös atsootemiatapauksia, punaiseksi värjäytyneitä virtsaa ja painon laskua havaittiin. Heksaminolevulinaatilla hoidetuilla koirilla oli marginaalisesti suurempi solun transitiosta johtuvan hyperplasian ja basofilian esiintyvyys ja vaikeusaste virtsarakon epiteelissä.

Hiirelle suoritettu paikallinen imusolmukemääritys on osoittanut, että heksaminolevulinaatti voi aiheuttaa ihon herkistymistä.

Mahdollista geenitoksisuutta on tutkittu *in vitro* prokarioottisissa ja eukarioottisissa soluissa sekä valoaktivoitavissa valoaktiivisissa valoaktiivisissa, sekä lisäksi *in vivo*. Kaikki geenitoksisuutta koskevat tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, TK assay, *in vivo* micronucleus-solumalli, kromosomipoikkeamat CHO-soluissa ja Comet assay rakkonäytteissä koiralle tehdystä paikallisesta sietotutkimuksesta sinisen valon aktivoinnilla).

Lisääntymistoksisuutta on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Hoidolla ei ollut selviä vaikutuksia alkion tai sikiön kuolleisuuteen, sikiön painoon tai sikiön poikkeavuuksiin tai muunnoksiin, kuten luunmuodostukseen. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naisten hedelmällisyyteen tai alkion varhaiskehitykseen.

Karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu heksaminoalevulinaatilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

Ei apuaineita

Liuotin:

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo

Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Liuottimella laimentamisen jälkeen: Liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 2 tunnin ajan lämpötilassa 2 °C – 8 °C. Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Mikäli sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet käyttökunnossa olevalle valmistelle ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä niiden tulisi yleensä olla pitempiä kuin 2 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pakkaus, joka sisältää yhden butyylikumikorkilla varustetun, jauhetta sisältävän, 10 ml tyyppin I värittömän lasi-injektiopullon ja yhden liuotinta sisältävän 50 ml syklisen olefinkopolymeeri-ruiskun, jossa on männän tulppa (bromobutyylkumi) ja männän varsi.

Pakkauskoost:

Pakkaus, joka sisältää yhden jauhetta sisältävän injektio pullon ja yhden liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun, Mini-Spike siirtolaiteen kanssa tai ilman.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Heksaminolevulinaatti saattaa aiheuttaa ihokosketuksesta aiheutuvaa herkistymistä.

Käsittelyohjeet apteekkihenkilökunnalle tai muille hoitoalan ammattilaisille:

Kaikki vaiheet tulisi suorittaa steriilillä laitteistolla ja aseptisissa olosuhteissa. Alla on selitetty lyhyesti valmisteen saattaminen käyttövalmiiksi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta kohdasta *Käsittelyohjeet*.

1. Käyttäen esitäytettyä ruiskua, ruiskuta noin 10 ml liuotinta Hexvix-jauhetta sisältävään injektiopulloon.
2. Poistamatta ruiskua injektiopullosta, ota tiukka ote jauhetta sisältävästä injektiopullosta ja ruiskusta ja ravistele pulloa varovasti varmistaaksesi, että liukeneminen on täydellistä.
3. Vedä kaikki liuos injektiopullosta ruiskuun.
4. Irrota tyhjä injektiopullo ruiskusta ja hävitä injektiopullo.
5. Sekoita ruiskun sisältö varovasti.
6. Hexvix on nyt käyttövalmista. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Photocure ASA
Hoffsveien 4
N-0275 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20233

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2005/10.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.01.2019