

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 seurantaa 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. Rakko 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 kystoskopiaalaitteita, 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 porfyriiniin 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 Fertiliteetti, 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)	Esiintymi- nen	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Kystiitti, sepsis, virtsatietulehdus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Kohonnut veren valkosolujen määrä, anemia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksin kaltainen shokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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 maksaentsyymi-arvot
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään raportoimaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www.fimea.fi sivuston 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 porfyriini fluoresenssin 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 kystoskopiolla ja 95,0 % sinisen valon kystoskopiolla, 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-kystoskopiolla.

Potilailla, joilla oli papillaarisia kasvaimia ja kohonnut uusiutumiskasvu, 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 kuluva aika 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).

Väriin 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 suoritetut kokeet eivät ole osoittaneet mitään systeemisen toksisuuden vaaraa.

Rotille ja koirille suoritettiin seitsemän päivää kestäneitä rakonsisäisiä sietokokeita, joissa niitä ei altistettu valolle. Rotille suoritetussa kokeessa esiintyi leukosytoositapauksia, mikä viittaa heksaminolevulinaatin tulehdusta edistävään vaikutukseen. Myös atotemiatapauksia, 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 valoaktivoituvissa valoaktiivisissa valoaktiivisissa, sekä lisäksi *in vivo*. Kaikki geenitoksisuutta koskevat tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, TK assay, *in vivo* micronucleus-solumalli, kromosomipoiikkeamat 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. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Mikäli sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet käyttökunnossa olevalle valmisteelle 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 pakkauskoot

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 (bromobutyylikummi) ja männän varsi.

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja 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 injektiopullostasta, ota tiukka ote jauhetta sisältävästä injektiopullostasta ja ruiskusta ja ravistele pulloa varovasti varmistaaksesi, että liukeneminen on täydellistä.
3. Vedä kaikki liuos injektiopullostasta 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

17.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hexvix 85 mg pulver och vätska till intravesikal lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska med pulver innehåller 85 mg hexaminolevulinat (som hexaminolevulinathydroklorid).

Efter rekonstitution i 50 ml vätska innehåller 1 ml lösning 1,7 mg hexaminolevulinat, vilket motsvarar en hexaminolevulinatlösning på 8 mmol/l.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till intravesikal lösning.

Pulver: vitt till benvitt eller ljusgult

Vätska: klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostiskt bruk.

Hexvix fluorescencycystoskopi med blått ljus är indicerat som ett komplement till standardcystoskopi med vitt ljus som en del av diagnos, behandling och uppföljning av blåscancer hos patienter med känd blåscancer eller stark misstanke om blåscancer. Se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Hexvix cystoskopi bör endast utföras av sjukvårdspersonal med särskild utbildning i cystoskopi med Hexvix. Blåsan skall tömmas innan instillationen.

Vuxna (inklusive äldre):

50 ml rekonstituerad lösning, 8 mmol/l, (se avsnitt 6.6) instilleras i blåsan genom en kateter. Patienten skall hålla kvar vätskan under ungefär 60 minuter.

Efter tömning av blåsan skall cystoskopin med blått ljus påbörjas inom ungefär 60 minuter. Cystoskopin bör inte påbörjas senare än 3 timmar efter det att Hexvix har instillerats i blåsan.

Dessutom, om retentionstiden är betydligt kortare än 1 timme, bör inte undersökningen påbörjas tidigare än efter minst 60 minuter. Ingen gräns har identifierats för den lägsta retentionstid som gör undersökningen icke-informativ.

För optimal visualisering rekommenderas att hela blåsan undersöks och kartläggs både under vitt och blått ljus, innan kirurgiska åtgärder påbörjas. Biopsier från alla kartlagda lesioner bör normalt tas under vitt ljus och total resektion bör verifieras genom att byta till blått ljus.

Endast CE-märkt cystoskopiutrustning med nödvändiga filter som möjliggör både standardcystoskopi med vitt ljus och cystoskopi med blått ljus (våglängd 380–450 nm) får användas. Ljusdosen som ges under cystoskopin varierar. Typiska ljusdoser (vitt ljus och blått ljus) varierar

mellan 180 och 360 J vid en intensitet på 0,25 mW/cm².

Pediatrisk population

Man har ingen erfarenhet av behandling av patienter under 18 år.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet.

För anvisningar om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Möjligheten för hypersensitivitet inklusive allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner bör alltid övervägas (se avsnitt 4.8). Avancerad livräddningsutrustning bör finnas lätt tillgänglig.

Erfarenheter efter lanseringen tyder inte på att upprepad användning av Hexvix skulle utgöra någon risk då det används för uppföljning av patienter med blåscancer. Dock har inga specifika studier utförts.

Hexaminolevulinat bör ej användas hos patienter med hög risk för cystit, t.ex. efter BCG-behandling, eller med måttlig till svår leukocyturi. Utbredd inflammation av urinblåsan bör uteslutas med hjälp av cystoskopi innan produkten administreras. Inflammation kan leda till ökad porfyrinbildning med ökad risk för lokal toxicitet vid ljusexponering samt falsk fluorescens.

Om undersökning med vitt ljus visar utbredd inflammation i blåsan, bör undersökning med blått ljus undvikas.

Det föreligger en ökad risk för falsk fluorescens i resektionsområdet hos patienter som nyligen genomgått blåsoperation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika studier av interaktioner har gjorts med hexaminolevulinat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av hexaminolevulinat i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Hexvix under graviditet.

Amning

Det är okänt om hexaminolevulinat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Hexvix.

Fertilitet

Resultat från djurstudier visar inte på effekter på fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos män har inte undersökts i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De flesta av de rapporterade biverkningarna var övergående och lindriga eller måttliga i intensitet. De oftast förekommande biverkningarna som rapporterades från kliniska prövningar var blåsspasm, rapporterad av 2,4 % av patienterna, dysuri av 1,8 %, smärta i blåsan av 1,7 % och hematuri av 1.7 % av patienterna. De biverkningar som observerades var förväntade, i enlighet med tidigare erfarenheter av standardcystoskopi och transuretral blåsresektion (TURB).

Tabellen nedan inkluderar biverkningar från kliniska prövningar och spontana rapporteringar. Biverkningarna är klassificerade enligt system/organ-klass och frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($> 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System/organ-klass (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Cystit, sepsis, urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Ökat antal leukocyter, anemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Gikt
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, förstoppning, diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda serumbilirubinvärden, förhöjda leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Blåsspasm, smärta i urinblåsan, dysuri, urinretention, hematuri
	Mindre vanliga	Uretral smärta, pollakiuri, urinträngning, urinvägsproblem
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Balanit
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Smärta efter undersökningen
	Mindre vanliga	Postoperativ feber

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplatsen www.fimea.fi eller till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, FI-00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

Inga ogynnsamma händelser har rapporterats på grund av förlängda instillationstider som överskrider 180 minuter (3 gånger den rekommenderade instillationstiden), i ett fall 343 minuter. Inga ogynnsamma händelser har rapporterats i "dose-finding"-studierna där man använde två gånger den rekommenderade koncentrationen av hexaminolevulinat.

Man har ingen erfarenhet av högre ljusintensitet än den rekommenderade eller av förlängd exponering för ljus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diagnostiska medel,
ATC-kod: V04CX

Man har i in vitro-studier påvisat en signifikant utveckling av porfyrinfluorescens i malignt urothelium efter exponering för hexaminolevulinat.

Då Hexvix använts på människor har man kunnat påvisa en högre grad av ackumulering av porfyriner i lesioner jämfört med i friskt blåsurothelium. Efter instillation av rekonstituerad lösning under 1 timme och påföljande belysning med blått ljus kan tumörer visualiseras tydligt genom fluorescens.

Kliniska studier med Hexvix inkluderade 1 072 utvärderingsbara patienter med känd blåscancer eller stark misstanke om blåscancer, vilka genomgick cystoskopi med vitt ljus, följt av blått ljus, och biopsiprovtagning.

I de kliniska studierna hade patienterna känd eller misstänkt blåscancer som konstaterats med cystoskopi eller positiv urincytologi.

I studier på patienter med ökad risk för CIS, upptäcktes signifikant fler CIS och papillära lesioner efter cystoskopier med blått ljus, jämfört med standardcystoskopier med vitt ljus. Detektionsfrekvensen för CIS var 49,5 % för standardcystoskopi med vitt ljus och 95,0 % för cystoskopi med blått ljus. Detektionsfrekvensen för papillära lesioner varierade mellan 85,4 % och 94,3 % för cystoskopi med vitt ljus och mellan 90,6 % och 100 % för cystoskopi med blått ljus.

En av ovanstående studier var utformad för att undersöka påverkan på behandling av patienter, i enlighet med rekommendationer från European Association of Urology för behandling av patienter med ytlig blåscancer. Hos 17 % av patienterna ledde fynd efter cystoskopi med blått ljus till en mer fullständig behandling och hos 5,5 % av patienterna identifierades en mindre fullständig behandling efter cystoskopi med enbart blått ljus. Skäl till mer fullständig behandling var förbättrad tumördetektion jämfört med standardcystoskopi, och omfattade fler pTa-lesioner (20 % av patienterna), fler CIS-lesioner (14 %) och fler pT1-lesioner (11 %) som enbart detekterades med Hexvix cystoskopi.

En randomiserad jämförande studie, med enbart vitt ljus som kontroll, utfördes hos patienter med papillära tumörer och ökad risk för återfall. En inom-patient-jämförelse visade att totalt 16,4 % (47/286) av patienterna med pTa/pT1-lesioner hade ytterligare sådana lesioner som endast upptäcktes med Hexvix cystoskopi med blått ljus. Patienter med pTa/pT1-lesioner följdes under 9 månader efter cystoskopi, och andelen patienter med återfall var lägre i Hexvix-gruppen (47 %, 128/271) än i gruppen som enbart genomgick cystoskopi med vitt ljus. (56,1 %, 157/280) i ITT-populationen, där alla patienter som hade saknade data ansågs ha fått återfall. Antalet patienter med saknade data var för

hög (56/128 och 59/157 i Hexvix- respektive kontrollgruppen) för att skillnaden skulle anses statistiskt säker ($p=0,03-0,06$ beroende på hur saknade data hanterades). Ytterligare uppföljningsinformation erhöles från 86 % av deltagarna. Uppföljningstiden för grupperna med enbart vitt ljus respektive Hexvix var 53 respektive 55 månader i median. Patienterna i Hexvix-gruppen hade i median 7 månader längre tid till återfall och återfallsfri överlevnad (16 månader i Hexvix-gruppen respektive 9 månader i gruppen med vitt ljus, $p=0,04-0,06$, beroende på hur saknade data samt dödsfall hanterades).

Den totala detektionsfrekvensen för falskt positiva lesioner ökade efter cystoskopi med blått ljus, och var 17,3 % för cystoskopi med vitt ljus och 21,9 % för cystoskopi med blått ljus.

Verkningsmekanism:

Efter intravesikal instillation av hexaminolevulinat kommer porfyriener att ackumuleras intracellulärt i lesioner på blåsväggen. De intracellulära porfyrienerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande föreningar som avger rött ljus vid retning med blått ljus. Resultatet blir att premaligna och maligna lesioner lyser röda mot en blå bakgrund. Falsk fluorescens kan ses som ett resultat av inflammation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

In vivo-autoradiografstudier på råttor efter intravesikal administrering har visat höga koncentrationer av hexaminolevulinat i blåsväggen.

Efter installation av radioaktivt märkt hexaminolevulinat i urinblåsan hos friska frivilliga försökspersoner var den systemiska biotillgängligheten av total radioaktivitet ca 5-10 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier hos råttor och hund har inte visat på några risker för systemisk toxicitet.

7-dagarsstudier av intravesikal tolerans, utan ljusexponering, utfördes på råttor och hund. Studierna på råttor visade fall av leukocytos, vilket tydde på en proinflammatorisk aktivitet för hexaminolevulinat. Fall av azotemi, rödfärgad urin och viktnedgång sågs också. Hos hund behandlad med hexaminolevulinat förelåg en marginellt ökad incidens och svårighetsgrad av övergångsepitelhyperplasi och basofili i urinvägsepitelet.

En lokal lymfnods-assay hos möss har visat att hexaminolevulinat potentiellt kan orsaka hudsensitisering.

Potentiell genotoxicitet har undersökts *in vitro* i prokaryotiska och eukaryotiska celler med och utan fotoaktivering genom belysning och *in vivo*. Alla studier av genotoxicitet var negativa (Ames test, TK-assay, *in vivo* mikronukleuscellmodell, kromosomavvikelse i CHO-celler och Comet assay på vesikulära prover från en studie av lokal tolerans hos hund med aktivering med blått ljus).

Reproduktionstoxicitet har undersökts i studier på råttor och kaniner. Incidensen av embryo-fetal dödlighet, fostervikt, och olika typer av fosteravvikelse, inklusive avvikelser på benbildning av skelettet, påvisade inte någon tydlig effekt av behandlingen. Vid studier på råttor, förekom ingen påverkan på fertiliteten hos honor och på tidig embryonal utveckling.

Det har inte gjorts några karcinogenicitetsstudier med hexaminolevulinat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:
Inga

Vätska:
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Saltsyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter spädning med vätskan: Kemisk och fysikalisk stabilitet för lösningen har visats under 2 timmar vid 2°C-8°C. Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 2 timmar vid 2°C-8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter rekonstitution av läkemedlet se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med en 10 ml injektionsflaska av färglöst typ I-glas med propp av butylgummi innehållande pulver och en 50 ml cyklisk copolymer spruta med gummipropp (bromobutylgummi) och kolvstång, innehållande spädningsvätska.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta med vätska, med eller utan en Mini-Spike.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Hexaminolevulinat kan orsaka överkänslighet genom hudkontakt.

Hanteringsanvisningar för apotekspersonal eller annan sjukvårdspersonal

Alla steg skall utföras med steril utrustning och med aseptiska rutiner. En kort beskrivning av rekonstitutions instruktioner ges nedan. För närmare beskrivning, se bipacksedel avsnitt *Anvisning för hantering*.

1. Använd den förfyllda sprutan, spruta in cirka 10 ml av vätskan i injektionsflaskan med Hexvix pulver. Injektionsflaskan ska bli ca $\frac{3}{4}$ full.
2. Utan att dra upp sprutan från injektionsflaskan, håll injektionsflaskan med pulver samt sprutan i ett stadigt grepp och skaka försiktigt så att pulvret helt löses upp.
3. Dra upp all lösning från injektionsflaskan upp i sprutan.
4. Koppla bort den tomma injektionsflaskan från sprutan och kassera injektionsflaskan.
5. Blanda försiktigt innehållet i sprutan.

6. Hexvix är nu rekonstituerat och färdigt att användas. Den rekonstituerade lösningen skall vara klar till lätt opalescent och färglös eller ljusgul.

Endast avsedd för engångsbruk. Oanvänd produkt skall kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Photocure ASA
Hoffsveien 4
N-0275 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20233

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.7.2005/10.9.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.03.21