

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hexvix 85 mg pulver og væske til intravesikal oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 85 mg heksaminolevulinat (som heksaminolevulinathydroklorid).

Etter rekonstituering i 50 ml væske inneholder 1 ml oppløsning 1,7 mg heksaminolevulinat, hvilket tilsvarer en 8 mmol/l heksaminolevulinatoppløsning.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til intravesikal oppløsning

Pulver: Hvitt til benhvitt eller lys gult

Væske: Klar, fargeløs væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Hexvix fluorescencycystoskopi med blått lys er indisert som tillegg til standard cystoskopi med hvitt lys som en del av diagnose, behandling og oppfølging av blærekreft hos pasienter med kjent blærekreft eller sterk mistanke om blærekreft. Se 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hexvix cystoskopi bør kun utføres av helsepersonell som har opplæring i metoden. Blæren bør tømmes før instillasjon av Hexvix.

Dosering

Voksne (inkludert eldre):

50 ml 8 mmol/l rekonstituert oppløsning (se pkt. 6.6), instilleres i blæren gjennom et kateter. Pasienten bør holde på væsken i ca. 60 minutter.

Etter tømning av blæren bør cystoskopi med blått lys påbegynnes innen ca. 60 minutter. Det bør ikke gå mer enn 3 timer fra instillasjon av Hexvix i blæren til cystoskopi starter.

Dersom retensjonstiden i blæren er betydelig kortere enn en time bør allikevel undersøkelsen ikke starte før etter en time. Det er ikke fastslått en nedre grense for retensjonstid som gir en ikke-informativ undersøkelse.

For optimal visualisering anbefales undersøkelse og kartlegging av hele blæren under både hvitt og blått lys før kirurgiske inngrep starter. Biopsier av de kartlagte lesjonene bør normalt tas under hvitt lys og fullstendig reseksjon bør verifiseres under blått lys.

Bruk kun CE-merket cystoskopiutstyr utstyrt med nødvendige filter som muliggjør både standardcystoskopi med hvitt lys og cystoskopi med blått lys (bølgelengde 380-450 nm).

Lysdosen som gis under cystoskopi vil variere. En typisk lysdose (hvitt og blått lys) varierer mellom 180 og 360 J med en intensitet på 0, 25 mW/cm².

Barn og ungdom:

Det er ingen erfaring fra behandling av pasienter under 18 år.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1. Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for hypersensitivitet inkludert alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner bør alltid overveies (se pkt 4.8). Utstyr for livreddende tiltak skal være tilgjengelig.

Heksaminolevulinat bør ikke benyttes hos pasienter med høy risiko for inflammasjon i urinblæren, for eksempel etter BCG behandling eller ved moderat til alvorlig leukocyturi. Utbredt inflammasjon i urinblæren bør utelukkes ved cystoskopi før produktet administreres. Inflammasjon kan føre til økt dannelse av porfyriner og økt risiko for lokal toksisitet ved belysning, samt falsk fluorescens.

Hvis utbredt inflammasjon blir åpenbar ved undersøkelsen med hvitt lys, bør undersøkelsen med blått lys unngås.

Det er økt risiko for falsk fluorescens i reseksjonsområdet hos pasienter med nylig gjennomgått blærekirurgi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier med heksaminolevulinat er gjennomført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av heksaminolevulinat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Hexvix under graviditet.

Amming

Det er ukjent om heksaminolevulinat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Hexvix.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen effekt på kvinnelig fertilitet. Påvirkning av fertilitet hos menn er ikke undersøkt hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De fleste rapporterte bivirkninger er forbigående og av mild til moderat intensitet. De hyppigst rapporterte bivirkningene fra kliniske studier er blærespasme, rapportert av 2,0 % av pasientene, dysuri hos 1,6 %, smerte i blæren hos 1,4 % og hematuri hos 1,5 % av pasientene. Rapporterte bivirkninger er som forventet ut fra tidligere erfaring med standardcystoskopi og transurethral blæreseksjon (TURB).

Tabellen under angir bivirkninger rapportert i kliniske studier og fra spontan rapportering. Bivirkningene er klassifisert ved organsystem og følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Mindre vanlige	Cystitt, sepsis, urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Økt antall leukocytter, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktoid sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Gikt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, brekninger, forstoppelse, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Forhøyet serumbilirubin, økt nivå av leverenzymer
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Blærespasme, smerte i blæren, dysuri, urinretensjon, hematuri
	Mindre vanlige	Urethral smerte, pollakisuri, urgeinkontinens, urinveissykdommer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Balantitt
Generelle lidelser og komplikasjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Smerte etter undersøkelsen
	Mindre vanlige	Post-operativ feber

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Ingen bivirkninger har vært rapportert ved tilfeller av forlenget instillasjonstid utover 180 minutter (3 ganger anbefalt instillasjonstid), i ett tilfelle 343 minutter. Ingen bivirkninger har vært rapportert fra dosefinnende studier hvor det ble brukt to ganger anbefalt konsentrasjon av heksaminoilevulinat.

Det er ingen erfaring med bruk av høyere lysintensitet eller forlenget lyseksposering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre diagnostika
ATC-kode: V04CX06

Virkningsmekanisme

Etter intravesikal instillasjon av heksaminoilevulinat vil porfyriner akkumuleres intracellulært i lesjoner i blæreveggen. De intracellulære porfyrinene (inkludert PpIX) er fotoaktive, fluorescerende forbindelser som avgir rødt lys ved belysning med blått lys. Resultatet blir at premaligne og maligne lesjoner vil lyse rødt mot en blå bakgrunn. Falsk fluorescens kan forekomme ved inflammasjon.

In vitro-studier har vist en betydelig akkumulering av porfyrinflouescens i malignt urotel etter eksponering av heksaminoilevulinat.

Ved bruk av Hexvix hos mennesker har man påvist en høyere grad av akkumulering av porfyriner i lesjoner sammenlignet med friskt blæreurotel. Tumorer kan visualiseres tydelig ved fluorescens etter en times instillasjon av rekonstituert oppløsning og påfølgende belysning med blått lys.

Kliniske studier med Hexvix inkluderte 1174 evaluerbare pasienter med kjent, sterk mistanke om blærekreft eller under oppfølging av blærekreft, som gjennomgikk cystoskopi med hvitt lys, etterfulgt av blått lys og biopsitaking.

Pasientene i de kliniske studiene hadde kjent blærekreft eller mistanke om blærekreft på grunnlag av cystoskopi eller positiv urincytologi.

I studiene hos pasienter med økt risiko for carcinoma in situ (CIS) ble signifikant flere CIS og papillære lesjoner oppdaget etter cystoskopi med blått lys sammenlignet med standardcystoskopi med hvitt lys. Deteksjonsfrekvensen for CIS var 49,5 % for standardcystoskopi med hvitt lys og 95,0 % for cystoskopi med blått lys. Deteksjonsfrekvensen for papillære lesjoner lå i området mellom 85,4 % og 94,3 % for cystoskopi med hvitt lys og 90,6 % og 100 % for cystoskopi med blått lys.

En av ovennevnte studier var designet for å undersøke påvirkning av Hexvix på behandling av pasienter i henhold til den europeiske urologiforeningens anbefalinger for behandling av superfisiell blærekreft. Hos 17 % av pasientene førte cystoskopi med blått lys til mer fullstendig behandling, og hos 5,5 % av pasientene ble det identifisert en mindre fullstendig behandling etter cystoskopi med bare blått lys. Grunnen til mer komplett behandling var forbedret tumordeteksjon sammenlignet med standardcystoskopi, og det inkluderte flere pTa-lesjoner (20 % av pasientene), flere CIS-lesjoner (14 %) og flere pT1-lesjoner (11 %) som kun ble detektert med Hexvix cystoskopi.

En randomisert sammenlignende studie mot bare hvitt lys, er utført hos pasienter med papillære tumorer og økt risiko for tilbakefall. En sammenligning der hver pasient var sin egen kontroll viste at

hos 16,4 % (47/286) av pasientene med pTa/pT1 lesjoner ble det oppdaget en eller flere slike lesjoner ved Hexvix fluorescencycystoskopi med blått lys enn med hvitt lys. Pasienter med pTa/pT1 lesjoner ble fulgt i 9 måneder etter cystoskopi, og andelen av pasienter med tilbakefall var lavere i Hexvix-gruppen (47 %, 128/271) enn i gruppen med cystoskopi med bare hvitt lys (56,1 %, 157/280) i ITT populasjonen, der alle pasienter med manglende data ble antatt å ha hatt tilbakefall. Antall pasienter med manglende data i studien var for høyt (56/128 og 59/157 i Hexvix- respektive kontrollgruppen) til at forskjellen kan betegnes statistisk robust ($p=0,03-0,06$, avhengig av metode for håndtering av manglende data). Ytterligere oppfølgingsdata ble innhentet for 86 % av pasientene. Median oppfølgingstid i gruppen der det bare var brukt hvitt lys og Hexvix-gruppen var 53 respektive 55 måneder. Pasientene i Hexvix-gruppen hadde en median på 7 måneders lengre tid til tilbakefall og tilbakefallsfri overlevelse (16 måneder i Hexvix-gruppen mot 9 måneder i hvitt lys gruppen, $p=0,04-0,06$, avhengig av metode for håndtering av manglende data og død).

Samlet deteksjonsfrekvens for falske positive lesjoner var økt etter cystoskopi med blått lys, og var 17,3 % for cystoskopi med hvitt lys og 21,9 % for cystoskopi med blått lys.

En prospektiv, kontrollert studie der hver pasient var sin egen kontroll viste at fleksibel cystoskopi med blått lys med heksaminolevulinat forbedret deteksjonen av tumorer sammenlignet med fleksibel cystoskopi med hvitt lys. Pasienter under oppfølging med tanke på residiv av blærekreft gjennomgikk en kontroll-cystoskopi med hvitt lys og fleksibel cystoskopi med blått lys. 21% (13/63) av pasientene fikk histologisk bekreftet malignitet påvist kun ved fleksibel cystoskopi med blått lys og ikke ved undersøkelse med hvitt lys. 46% (6/13) av pasientene residiverte med høyrisiko pTa eller CIS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

In vivo-autoradiografistudier på rotter etter intravesikal administrasjon har vist høye konsentrasjoner av heksaminolevulinat i blærevegg.

Etter intravesikal instillasjon av radioaktivt merket heksaminolevulinat i urinblæren hos friske frivillige forsøkspersoner var systemisk biotilgjengelighet av total radioaktivitet ca 5-10%.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier hos rotte og hund har ikke vist noen risiko for systemisk toksisitet.

7-dagers studier av intravesikal toleranse, uten lyseksponering, er utført på rotte og hund. Studien på rotte viste tilfeller av leukocytose, hvilket kan tyde på at heksaminolevulinat kan indisere en inflammasjon. Tilfeller av azotemi, rødfarget urin og vekttap ble også sett. Hos hund behandlet med heksaminolevulinat ble det sett en marginal økning i forekomst og alvorlighetsgrad av hyperplasi i overgangsepitelceller og basofili i urinveisepitelet.

En lokal lymfeknutetest (LLNA-test) på mus har vist at heksaminolevulinat kan gi kontaktallergi.

Potensiell genotoksisitet er undersøkt *in vitro* i prokaryote og eukaryote celler med og uten fotoaktiverende belysning og *in vivo*. Alle studiene av genotoksisitet var negative (Ames test, TK-assay, *in vivo* mikronukleusmodell, kromosomfeil i CHO celler og Comet assay på prøver fra blærevegg i en studie av lokal toleranse hos hund med aktivering med blått lys).

Reproduksjonstoksikologi er undersøkt hos rotter og kaniner. Forekomsten av embryoføtal mortalitet, føtal vekt, og føtal abnormalitet og variasjon, inkludert skjelettforbeining, viste ingen åpenbar effekt av behandlingen. Undersøkelser i rotte viste ingen effekt på kvinnelig fertilitet eller tidlig fosterutvikling.

Det er ikke utført karsinogenisitetstudier med heksaminolevulinat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Ingen

Væske:

Dinatriumfosfatdihydrat

Kaliumdihydrogenfosfat

Natriumklorid

Saltsyre

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter fortykning med væsken: Oppløsningens kjemiske og fysikalske stabilitet er dokumentert for 2 timer ved 2°C - 8°C. Fra et mikrobiologisk utgangspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og oppbevaringsforhold før administrasjon brukers ansvar. Oppbevaringstiden skal normalt ikke overstige 2 timer ved 2°C - 8°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning à et 10 ml hetteglass av klart type I glass med butylgummipropp inneholdende pulver, og en 50 ml sprøyte av syklisk olefin copolymer med gummipropp (bromobutylgummi) og stempel, inneholdende væske.

Pakningsstørrelser:

Pakke som inneholder 1 hetteglass med pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med væske, med eller uten Mini-Spike.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Alle trinn skal utføres med sterilt utstyr og under aseptiske forhold. En kort beskrivelse av rekonstitueringen gis nedenfor. For detaljert beskrivelse, se pakningsvedleggets avsnitt *Håndtering*.

1. Bruk den ferdigfylte sprøyten til å injisere ca 10 ml av væsken til hetteglasset med Hexvix pulver. Hetteglasset skal være omtrent $\frac{3}{4}$ fullt.

2. Uten å trekke sprøyten opp fra hetteglasset holdes hetteglasset med pulver og sprøyten i et fast grep mens det rystes forsiktig for å sikre at pulveret blir fullstendig oppløst.
3. Trekk all oppløsning fra hetteglasset inn i sprøyten.
4. Fjern det tomme hetteglasset fra sprøyten.
5. Rist innholdet i sprøyten forsiktig.
6. Hexvix er nå rekonstituert og klar til bruk. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs eller lys gul.

Kun til engangsbruk. Ubenyttet produkt skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-3081

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

2005-05-25/2009-09-17

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2022