

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 fluorescencystoskopi 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.

Dosering

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.

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 2,0 % av patienterna, dysuri av 1,6 %, smärta i blåsan av 1,4 % och hematuri av 1,5 % 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	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, förstoppning, diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda serumbilirubinvärden, förhöjda leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda
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 behandlings-komplikationer	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 till: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

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: V04CX06

Verkningsmekanism

Efter intravesikal instillation av hexaminolevulinat kommer porfyriner att ackumuleras intracellulärt i lesioner på blåsväggen. De intracellulära porfyrinerna (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.

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 1 174 utvärderingsbara patienter med känd blåscancer, stark misstanke om blåscancer eller under övervakning av 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 *carcinoma in situ* (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.

En prospektiv, inom-patient-kontrollerad studie visade att hexaminolevulinat flexibel cystoskopi med blått ljus förbättrar upptäckten av tumörer jämfört med flexibel cystoskopi med vitt ljus. Patienter med blåscancer som följdes upp för återfall av tumör genomgick en övervakningsundersökning med vitt ljus och flexibel cystoskopi med blått ljus. 21 % (13/63) av patienterna hade histologiskt bekräftad malignitet detekterad endast med flexibel cystoskopi med blått ljus men inte med vitt ljus-undersökning. 46 % (6/13) av patienterna hade återfall med höggradig pTa- eller CIS-lesioner.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

In vivo-autoradiografistudier 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 rekonstitutionsinstruktioner 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

19227

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 september 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-13