

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hexvix, 85 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do pęcherza moczowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 85 mg heksylu aminolewulinianu (w postaci heksylu aminolewulinianu chlorowodoru).

Po rozpuszczeniu proszku w 50 ml rozpuszczalnika, 1 ml roztworu zawiera 1,7 mg aminolewulinianu heksylu, co odpowiada 8 mmol/l roztworu aminolewulinianu heksylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do pęcherza moczowego.

Proszek: biały do białawego lub jasno żółty
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem produktu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, przyczyniając się do lepszej diagnozy i leczenia raka pęcherza u pacjentów z rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem jego obecności. Patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cystoskopię z użyciem preparatu Hexvix powinni wykonywać wyłącznie lekarze przeszkoleni w wykonywaniu cystoskopii z użyciem preparatu Hexvix. Przed podaniem preparatu pęcherz powinien być opróżniony.

Dorośli (w tym chorzy w podeszłym wieku)

50 ml roztworu preparatu Hexvix o stężeniu 8 mmol/l (patrz punkt 6.6) należy podawać dopęcherzowo przez cewnik. Badany powinien zatrzymać płyn w pęcherzu przez około 60 minut.

Po opróżnieniu pęcherza, w ciągu około 60 minut należy rozpocząć badanie cystoskopowe w świetle niebieskim. Badania cystoskopowe nie należy wykonywać po upływie ponad 3 godzin od instylacji produktu Hexvix do pęcherza.

Jeśli czas retencji w pęcherzu jest znacząco krótszy niż jedna godzina, badanie należy rozpocząć nie wcześniej niż po 60 minutach. Nie ustalono minimalnego czasu retencji, dla którego wynik badania nie dostarczałby właściwej informacji.

W celu uzyskania optymalnego obrazu zaleca się zbadanie i mapowanie całego pęcherza zarówno w świetle białym jak i niebieskim przed rozpoczęciem każdego zabiegu chirurgicznego. Biopsje z wszystkich uwidoczniowanych zmian chorobowych wykonuje się w świetle białym, natomiast całkowitą resekcję należy zweryfikować po zmianie na światło niebieskie.

Do cystoskopii należy stosować wyłącznie sprzęt oznaczony znakiem „CE”, wyposażony w niezbędne filtry umożliwiające wykonanie zarówno cystoskopii w świetle białym, jak i cystoskopii fluorescencyjnej w świetle niebieskim (długość fali 380–450 nm).

Dawka światła zastosowana podczas cystoskopii może być różna. Typowy zakres dawek światła (niebieskiego i białego) wynosi od 180 do 360 J przy natężeniu 0,25 mW/cm².

Dzieci i młodzież:

Brak doświadczeń u chorych w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zawsze uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji anafilaktycznych/anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zawsze mieć przygotowany sprzęt do ratowania życia pacjenta.

Doświadczenie dotyczące ponownego podawania produktu Hexvix uzyskane po wprowadzeniu do obrotu nie wskazuje, aby produkt stanowił zagrożenie w przypadku jego ponownego zastosowania u pacjentów z rakiem pęcherza, jednak nie przeprowadzono badań w tym kierunku.

Aminolewulinian heksylu nie powinien być stosowany u chorych na zapalenie pęcherza moczowego, np. po BCG-terapii lub z umiarkowaną lub ciężką leukocyturią. Przed podaniem preparatu należy wykluczyć rozległe zapalenie pęcherza za pomocą badania cystoskopowego. Zapalenie pęcherza może prowadzić do nadmiernego gromadzenia się porfiryn i zwiększonego ryzyka miejscowego działania toksycznego po naświetleniu oraz może być przyczyną uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.

Jeśli podczas badania z użyciem światła białego stwierdza się rozległe zapalenie pęcherza, nie należy wykonywać badania z użyciem światła niebieskiego.

U chorych, u których niedawno przeprowadzono zabiegi chirurgiczne na pęcherzu istnieje większe ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego w badaniu fluorescencyjnym w okolicy operowanej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji aminolewulinianu heksylu z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność ciąży i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania aminolewulinianu heksylu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Hexvix w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aminolewulinian heksylu lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas stosowania produktu Hexvix należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samic (patrz punkt 5.3). Nie badano na zwierzętach wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Większość obserwowanych działań niepożądanych była przejściowa i miała charakter łagodny lub umiarkowany. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w trakcie badań klinicznych należy skurcz pęcherza obserwowany u 2,4% badanych, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu u 1,8% badanych, ból pęcherza u 1,7% badanych oraz krwimocz u 1,7% badanych pacjentów. Wymienione działania niepożądane były spodziewane, na podstawie wcześniejszych doświadczeń podczas stosowania standardowej cystoskopii i procedur przezcewkowej resekcji pęcherza (TURB).

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszane spontanicznie. Działania te pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania w następujący sposób: bardzo często (> 1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100), rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość*	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie pęcherza, posocznica, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Zwiększona liczba białych krwinek, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Wstrząs anaflaktoidalny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcie, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Skurcz pęcherza, ból pęcherza, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, krwimocz
	Niezbyt często	Ból w cewce moczowej, częstomocz, nagłe parcie na mocz, zaburzenia dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie żołądki prącia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból po wykonaniu zabiegu
	Niezbyt często	Gorączka po zabiegu chirurgicznym

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z wydłużonym czasem instylacji przekraczającym 180 minut (3-krotny zalecany czas instylacji); w jednym przypadku wynosił on 343 minuty. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w badaniach prowadzonych dla ustalenia dawki z zastosowaniem dwukrotnie większego niż zalecane stężenia aminolewulinianu heksylu.

Brak doświadczeń z zastosowaniem większego niż zalecane natężenia światła lub wydłużonej ekspozycji na światło.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty diagnostyczne, kod ATC: V04CX

Badania *in vitro* wykazały znacznie zwiększoną fluorescencję porfiryn w nowotworach złośliwych nabłonka dróg moczowych po ekspozycji na aminolewulinian heksylu.

Stosując Hexvix u ludzi wykazano wyższy stopień gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych w porównaniu do prawidłowego nabłonka pęcherza moczowego. Po podaniu preparatu Hexvix przez 1 godzinę i naświetleniu światłem niebieskim guzy są łatwo rozpoznawalne za pomocą metody fluorescencyjnej.

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Hexvix objęły 1072 chorych na raka pęcherza lub z podejrzeniem rakiem pęcherza, u których przeprowadzono badanie cystoskopowe w świetle białym a następnie w niebieskim oraz wykonano biopsje.

Badania kliniczne obejmowały chorych z rakiem pęcherza rozpoznanym lub podejrzanym na podstawie badania cystoskopowego lub dodatniego wyniku cytologii moczu.

W badaniach u pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko raka *in situ* (*carcinoma in situ*, CIS), stosując cystoskopię w świetle niebieskim wykryto znacząco więcej przypadków CIS i zmian brodawkowatych w porównaniu do standardowej cystoskopii w świetle białym. Odsetek wykrycia przypadków CIS w standardowej cystoskopii w świetle białym wynosił 49,5%, a w cystoskopii w świetle niebieskim 95,0%, natomiast odsetek wykrycia zmian brodawkowych w cystoskopii w świetle białym wynosił od 85,4% do 94,3%, a w cystoskopii w świetle niebieskim od 90,6% do 100%.

Jedno z wyżej wymienionych badań zostało zaprojektowane w celu ustalenia wpływu leczenia chorych z powierzchownym rakiem pęcherza zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, dotyczącymi leczenia tego schorzenia. U 17% chorych wyniki cystoskopii w świetle niebieskim były podstawą do zastosowania bardziej radykalnego leczenia, a u 5,5% chorych w oparciu tylko o wynik badania w świetle niebieskim zastosowano leczenie oszczędzające. Powodem zastosowania bardziej radykalnego leczenia był większy odsetek wykrycia guzów w porównaniu do standardowej cystoskopii; tylko przy użyciu produktu Hexvix wykryto więcej zmian w stadium pTa (20% pacjentów), więcej zmian CIS (14%) i więcej zmian w stadium pT1 (11%).

U pacjentów z nowotworami brodawkowatymi ze zwiększonym ryzykiem nawrotu przeprowadzono randomizowane badanie porównawcze z użyciem tylko światła białego. Porównanie wśród pacjentów wykazało, że u całkowitej liczby 16,4% (47/286) pacjentów ze zmianami chorobowymi w stadium pTa/pT1 wykryto dodatkowo takie zmiany przy użyciu jedynie produktu Hexvix z zastosowaniem cystoskopii w świetle niebieskim. Badanie pacjentów ze zmianami w stadium pTa/pT1 po 9 miesiącach od cystoskopii wykazało mniejszy odsetek pacjentów z nawrotem w grupie produktu Hexvix (47%, 128/271) w porównaniu do grupy jedynie z cystoskopią w świetle białym (56,1%, 157/280) w populacji ITT, w której wszystkich pacjentów z brakującymi danymi uznawano za mających nawrót choroby. Liczba pacjentów z brakującymi danymi w badaniu była zbyt duża (56/128 i 59/157, odpowiednio w grupie produktu Hexvix i w grupach kontrolnych), aby różnica mogła być uznana za statystycznie istotną ($p=0,03-0,06$ w zależności od sposobu obróbki brakujących danych). Następną kontrolę w celu pozyskania informacji przeprowadzono u 86% uczestników. Mediana kontroli dla cystoskopii jedynie w świetle białym oraz dla produktu Hexvix wyniosła odpowiednio 53 i 55 miesięcy. U pacjentów w grupie produktu Hexvix, mediana okresu do wystąpienia nawrotu i okresu przeżycia wolnego od nawrotu była o 7 miesięcy dłuższa (16 miesięcy w grupie Hexvix vs. 9 miesięcy w grupie cystoskopii w świetle białym, $p=0,04-0,06$, w zależności od sposobu obróbki brakujących danych).

Całkowity odsetek wyników fałszywie dodatnich zwiększył się po zastosowaniu cystoskopii w świetle niebieskim i wynosił 17,3% dla cystoskopii w świetle białym i 21,9% dla cystoskopii w świetle niebieskim.

Mechanizm działania:

Instylacja aminolewulinianu heksylu do pęcherza moczowego prowadzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych w ścianie pęcherza. Wewnątrzkomórkowe porfiryny (w tym PpIX) są fotoaktywnymi, fluoryzującymi związkami, które emitują światło czerwone po wzbudzeniu światłem niebieskim. W wyniku tego zjawiska przednowotworowe i nowotworowe zmiany o charakterze złośliwym emitują światło czerwone, natomiast prawidłowa tkanka - niebieskie. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z toczącym się stanem zapalnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Autoradiograficzne badania *in vivo* prowadzone u szczurów po podaniu do pęcherza moczowego aminolewulinianu heksylu wykazały wysokie stężenie preparatu w jego ścianie.

Po podaniu do pęcherza moczowego aminolewulinianu heksylu znakowanego radioizotopem u zdrowych ochotników, biodostępność układowa całej radioaktywności wynosiła około 5-10%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania prowadzone na szczurach i psach nie wskazały na istnienie ryzyka toksyczności układowej.

Na szczurach i psach przeprowadzono trwające siedem dni badanie tolerancji po podaniu do pęcherza moczowego bez ekspozycji na światło. Badanie przeprowadzone na szczurach wykazało przypadki leukocytozy, sugerując pro-zapalne działanie aminolewulinianu heksylu. Ponadto obserwowano przypadki azotemii, moczu o czerwonym zabarwieniu i spadku masy ciała. U psów, którym podano aminolewulinian heksylu, obserwowano marginalnie zwiększoną częstość występowania i nasilenie przejściowej hiperplazji komórek i bazofilii w nabłonku dróg moczowych.

Miejscowe badanie węzłów chłonnych u myszy wykazało, że aminolewulinian heksylu może działać uczulająco na skórę.

Potencjalną genotoksyczność badano *in vitro* na komórkach prokariotycznych i eukariotycznych w obecności fotoaktywującego oświetlenia lub przy jego braku oraz w badaniach *in vivo*.

Wszystkie badania możliwego działania genotoksycznego dały wynik negatywny (test Ames, test TK (*time-kill*), test mikrojąderkowy *in vivo*, test aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego i test kometkowy na próbkach pęcherza z badania miejscowej tolerancji u psów z aktywacją światłem niebieskim).

Toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Częstość występowania obumarcia zarodka/płodu, zaburzeń masy płodu oraz nieprawidłowości i zmian rozwojowych płodu w tym dotyczących parametrów kostnienia szkieletu, nie wskazywała na jakikolwiek oczywisty wpływ leczenia. W badaniach na szczurach nie obserwowano wpływu na płodność u samic oraz na rozwój wczesnozarodkowy.

Nie prowadzono badań nad działaniem rakotwórczym aminolewulinianu heksylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Brak

Rozpuszczalnik:

Disodu fosforan dwuwodny

Potasu diwodorofosforan

Sodu chlorek

Kwas solny 1N

Sodu wodorotlenek 1N

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rozcieńczeniu rozpuszczalnikiem: Wykazano, że roztwór jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 2 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 2 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera: jedną fiolkę (szkło bezbarwne typu I) o objętości 10 ml zamkniętą korkiem z gumy butylowej, zawierającą proszek i jedną strzykawkę z kopolimeru cykloolefinowego o objętości 50 ml zamkniętą korkiem z gumy butylowej, zawierającą rozpuszczalnik.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 fiolkę z proszkiem oraz 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem (ampułko-strzykawka z lub bez urządzenia transferowego „*Mini-spike*”).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

W przypadku kontaktu ze skórą aminolewulinian heksylu może powodować uczulenie.

Instrukcja postępowania dla farmaceuty oraz innego personelu służby zdrowia:

Wszystkie czynności należy wykonać przy użyciu sterylnego sprzętu oraz w warunkach aseptycznych. Poniżej znajduje się krótki opis procedury rekonstytucji. W celu uzyskania szczegółowych instrukcji patrz Ulotka dla pacjenta punkt Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania.

1. Używając ampułko-strzykawki wstrzyknąć około 10 ml rozpuszczalnika do fiolki zawierającej proszek Hexvix. Fiolka powinna być napełniona do około $\frac{3}{4}$ objętości.
2. Nie wyciągając strzykawki z fiolki, trzymając pewnie fiolkę z proszkiem i strzykawkę, wstrząsać delikatnie do całkowitego rozpuszczenia proszku.
3. Pobrać cały roztwór zawierający rozpuszczony proszek do strzykawki.
4. Odłączyć pustą fiolkę od strzykawki, usunąć fiolkę.
5. Delikatnie wymieszać zawartość strzykawki.
6. Produkt Hexvix jest rozpuszczony i gotowy do użycia. Otrzymany roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasno żółty.

Produkt przeznaczony do jednorazowego podania. Niewykorzystane resztki należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11910

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.11.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.01.2019