

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hexvix 85 mg prášek a rozpouštědlo pro intravezikální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička s práškem obsahuje hexylis aminolevulinas 85 mg (ve formě hexylis aminolevulinatis hydrochloridum).

Po rekonstituci v 50 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml roztoku 1,7 mg hexaminolevulinátu, což odpovídá 8 mmol/l roztoku hexaminolevulinátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro intravezikální roztok

Prášek:	bílý až téměř bílý nebo slabě žlutý prášek
Rozpouštědlo:	čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Metoda fluorescenční cystoskopie modrým světlem s použitím přípravku Hexvix je indikována jako zpřesňující metoda k běžné cystoskopii bílým světlem, k diagnostice a léčbě karcinomu močového měchýře u pacientů s prokázaným či vysoce suspektním karcinomem močového měchýře. Viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Cystoskopii s přípravkem Hexvix mají provádět pouze zdravotníci vyškolení v jejím používání. Před instilací je třeba močový měchýř vyprázdnit.

Dospělí (včetně starších osob):

50 ml roztoku Hexvix 8 mmol/l (viz bod 6.6) se vpraví do měchýře pomocí katétru. Pacient by měl zadržet tuto tekutinu po dobu přibližně 60 minut.

Po vyprázdnění měchýře by mělo být zahájeno cystoskopické vyšetření modrým světlem přibližně do 60 minut. Cystoskopické vyšetření by se nemělo provádět déle než 3 hodiny po vpravení přípravku Hexvix do močového měchýře. Jestliže byl přípravek v močovém měchýři zadržen po významně kratší dobu než jedna hodina, nezahajujte vyšetření dříve než po 60 minutách. Nebyl definován žádný minimální čas zadržení přípravku Hexvix, při kterém by vyšetření neposkytlo požadované informace.

Pro zajištění optimální vizualizace před jakýmkoliv chirurgickým zákrokem se doporučuje vyšetřit a zmapovat celý močový měchýř jak bílým, tak modrým světlem. Biopsie veškerých zmapovaných lézí se běžně provádějí pomocí bílého světla a kompletní resekce by měla být ověřena s použitím modrého světla.

Má se používat výhradně cystoskopické vybavení se značením CE, opatřené nezbytnými filtry, které umožňují provedení jak standardní cystoskopie bílým světlem, tak fluorescenční cystoskopie modrým světlem (vlnová délka 380–450 nm).

Dávky světla, jimž je pacient v průběhu cystoskopie vystaven, se budou lišit. Typické celkové dávky světla (bílého a modrého) se pohybují v rozmezí od 180 do 360 J při intenzitě 0,25 mW/cm².

Děti a mladiství:

Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů do 18 let.

Způsob podání

Je třeba dbát opatrnosti před manipulací s přípravkem a jeho podáním.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vždy je nutné zvážit možnost přecitlivělosti, včetně závažných anafylaktických/anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.8). Moderní, život podporující, zařízení má být snadno dostupné.

Postmarketigové zkušenosti s opakovaným použitím přípravku Hexvix nenaznačují, že by použití jako součást sledování pacientů s karcinomem močového měchýře představovalo riziko, nicméně nebyly provedeny žádné specifické studie.

Hexaminolevulinát by se neměl používat u pacientů s vysokým rizikem zánětu

močového měchýře, např. po léčbě pomocí BCG nebo u středních až závažných leukocyturií. Rozšířený zánět močového měchýře je třeba před podáním přípravku vyloučit cystoskopicky. Zánět může vést ke zvýšené tvorbě porfyrinu a zvýšenému riziku lokální toxicity při osvětlení a falešné fluorescence.

Pokud vyšetření bílým světlem prokáže rozšířený zánět močového měchýře, je třeba upustit od vyšetření modrým světlem.

U pacientů, kteří v nedávné době postoupili operaci močového měchýře, je zvýšené riziko vzniku falešné fluorescence v oblasti resekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S hexaminolevulinátem nebyly prováděny žádné specifické studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití hexaminolevulinátu u těhotných žen neexistují žádná nebo jen omezená data. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné se vyvarovat použití přípravku Hexvix v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se hexaminolevulinát/metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Během terapie přípravkem Hexvix je třeba kojení ukončit.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují účinky na ženskou plodnost (viz bod 5.3). Mužská plodnost nebyla na zvířatech studována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina hlášených nežádoucích příhod byla přechodné povahy a vykazovala mírnou či střední intenzitu. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií zahrnovaly spasmus močového měchýře, který byl hlášen u 2,4 % pacientů, dysurii u 1,8%, bolesti močového měchýře u 1,7 % a hematurii u 1,7% pacientů. Zaznamenané nežádoucí účinky byly předpokládány, a to na základě předchozích zkušeností se standardní cystoskopií a transuretrální resekci močového měchýře

(TURB).

V níže uvedené tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky, zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazené podle tříd orgánových systémů a četností výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: *velmi časté* ($>1/10$), *časté* ($>1/100$ až $<1/10$), *méně časté* ($>1/1000$ až $<1/100$), *vzácné* ($>1/10000$ až $<1/1000$), *velmi vzácné* ($<1/10000$) a *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Frekvence	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Méně časté	Cystitida, sepse, infekce močového ústrojí
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Zvýšený počet leukocytů , anémie
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Dna
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, zácpa, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšená hladina bilirubinu v séru, zvýšená hladina jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Bolest zad
Poruchy ledvin a močového měchýře	Časté	Spasmus močového měchýře, bolest močového měchýře, dysurie, retence moči, hematurie
	Méně časté	Bolesti močové trubice, polakisurie,urgentní močení, poruchy močového ústrojí
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Balanitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Bolesti po provedeném zákroku
	Méně časté	Pooperační horečka

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

V případech prodloužené instilace přesahující 180 minut (trojnásobek doporučené doby instilace), v jednom případě 343 minut, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Ve studiích dávkování nebyly při aplikaci dvojnásobku doporučené koncentrace hexaminolevulinátu hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Nejsou žádné zkušenosti s vyšší intenzitou světla či prodlouženou dobou expozice světlu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná diagnostika, ATC kód: V04CX

Studie *in vitro* prokázaly významný nárůst porfyrinové fluorescence u uroteliálních malignit po expozici hexaminolevulinátu.

U lidí přípravek Hexvix prokázal vyšší míru kumulace porfyrinů v lézích ve srovnání s normálním urotem močového měchýře. Po hodinové instilaci rekonstituovaného roztoku a následné iluminaci modrým světlem se tumory pomocí fluorescence snadno zviditelní.

Klinických studií s přípravkem Hexvix se účastnilo 1072 pacientů, u nichž bylo možno provést vyhodnocení; jednalo se o pacienty se známým nebo vysoce suspektním karcinomem močového měchýře, kteří absolvovali cystoskopii bílým světlem, po ní cystoskopii modrým světlem a biopsie.

V klinických studiích byl u pacientů zjištěn známý či suspektní karcinom močového měchýře cystoskopicky nebo pozitivním cytologickým vyšetřením moči.

Ve studiích s pacienty se zvýšeným rizikem CIS (karcinom *in situ*), byl ve srovnání s cystoskopií bílým světlem významně vyšší počet CIS a papilárních lézí zjištěn po cystoskopii modrým světlem. Míra detekce CIS činila 49,5 % pomocí cystoskopie bílým světlem a 95,0 % pomocí cystoskopie modrým světlem. Míra detekce papilárních lézí pomocí cystoskopie bílým světlem se pohybovala v rozmezí 85,4 % až 94,3 % a v rozmezí 90,6 % až 100 % u cystoskopie modrým světlem.

Jedna z výše uvedených studií byla navržena jako výzkum vlivu léčby pacientů podle doporučení Evropské urologické společnosti (European Association of Urology Recommendations) k léčbě povrchového karcinomu močového měchýře. U 17 % pacientů vedly nálezy zjištěné cystoskopií modrým světlem ke komplexnější léčbě a u 5,5 % pacientů byla zjištěna méně komplexní léčba při

použití pouze cystoskopie modrým světlem. Důvodem komplexnější terapie byla zlepšená detekce tumorů oproti standardní cystoskopii, ta zahrnovala více lézí pTa (20 % pacientů), více lézí CIS (14 %) a více lézí pT1 (11 %) detekovaných pouze cystoskopií s přípravkem Hexvix.

Byla provedena randomizovaná, komparativní studie pouze s bílým světlem u pacientů s papilárními tumory a zvýšeným rizikem recidivy. V rámci srovnání pacientů se ukázalo, že celkem 16,4% (47/286) pacientů s pTa/pT1 lézemi mělo navíc další léze detekované pouze s pomocí cystoskopie modrým světlem. Pacienti s pTa/pT1 lézemi byli po cystoskopii sledováni po dobu 9 měsíců, podíl pacientů s recidivou byl nižší ve skupině s Hexvixem (47%, 128/271) než ve skupině s použitím pouze bílé cystoskopie (56,1%, 157/280) v ITT populaci, v rámci které byli pacienti s chybějícími daty považováni jako pacienti s recidivou. Počet pacientů s chybějícími daty byl ve studii příliš vysoký (56/128 u Hexvixu a 59/157 u kontrolní skupiny) na to, aby byl rozdíl považován za statisticky robustní ($p=0,03-0,06$ v závislosti na způsobu zpracování chybějících údajů). Informace z dalšího sledování byly získány u 86% účastníků. Medián dalšího sledování ve skupině s bílým světlem byl 53 měsíců a ve skupině s Hexvixem 55 měsíců. U pacientů ve skupině s Hexvixem byl medián recidivy a přežití bez recidivy o 7 měsíců delší (16 měsíců ve skupině Hexvixu oproti 9 měsícům ve skupině s bílým světlem, $p=0,04-0,06$ v závislosti na způsobu zpracování chybějících údajů a úmrtí).

Celková míra falešně pozitivních nálezů lézí byla vyšší po cystoskopii modrým světlem, přičemž u cystoskopie bílým světlem činila 17,3 % a u cystoskopie modrým světlem 21,9 %.

Mechanismus účinku:

Po instilaci hexaminolevulinátu do močového měchýře se v lézích stěn močového měchýře nitrobuněčně kumulují porfyriny. Nitrobuněčné porfyriny (včetně PpIX) jsou fotoaktivní, fluoreskující sloučeniny, které při excitaci modrým světlem vydávají červené světlo. V důsledku toho premaligní a maligní léze září červeně na modrém pozadí. Jako důsledek zánětu lze pozorovat falešnou fluorescenci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie autoradiografie *in vivo* uskutečněné na potkanech po podání do močového měchýře vykazovaly vysoké koncentrace hexaminolevulinátu ve stěně močového měchýře.

Po instilaci radioaktivně značeného hexaminolevulinátu do močového měchýře u zdravých dobrovolníků činila systémová biologická dostupnost celkové radioaktivity přibližně 5 – 10 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na potkanech a psech neodhalily žádná rizika systémové toxicity.

Byly provedeny sedmidenní studie intravesikální snášenlivosti bez expozice světlu

na potkanech a psech. Studie na potkanech vykazala případy leukocytózy, což poukazuje na prozánětlivý účinek hexaminolevulinátu. Byly také pozorovány případy azotémie, červeného zbarvení moči a hmotnostního úbytku. U psů léčených hexaminolevulinátem byla pozorována marginálně zvýšená incidence a závažnost hyperplasie přechodných buněk a basofilie v epitelu močového traktu.

Analýza místních lymfatických uzlin u myší prokázala, že hexaminolevulinát má potenciál vyvolat senzibilizaci kůže.

Potenciální genotoxicita byla zkoumána *in vitro* na prokaryotických a eukaryotických buňkách za přítomnosti fotoaktivační iluminace i v její nepřítomnosti, a také *in vivo*. Všechny studie genotoxického potenciálu byly negativní (Ames test, metoda tk assay, buněčný model mikrojader *in vivo*, chromozomální aberace v CHO buňkách, metoda comet assay ze vzorků močového měchýře ze studie lokální snášenlivosti na psech při aktivaci modrým světlem).

Reprodukční toxicita byla zkoumána na potkanech a králících. Incidence embryofetální mortality, hmotnosti plodu, abnormalit a variant plodu, včetně parametrů kosterní osifikace neprokázaly žádný zřejmý vliv léčby. Při zkoumání u potkanů nedošlo k žádným účinkům na samičí fertilitu ani na časný vývoj embrya.

Studie karcinogenity nebyly s hexaminolevulinátem prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Žádné

Rozpouštědlo:

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid sodný

Roztok kyseliny chlorovodíkové 1mol/l (k úpravě pH) Roztok hydroxidu sodného 1mol/l (k úpravě pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění rozpouštědlem: chemická a fyzikální stabilita roztoku byla prokázána po dobu 2 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání používaného přípravku přechází na uživatele. Obvykle by přípravek neměl být uchováván déle než 2 hodiny při teplotě 2 °C - 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky pro uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jednu 10 ml bezbarvou lahvičku ze skla typu I obsahující prášek, opatřenou zátkou z butylové pryže, a jednu 50 ml polypropylénovou lahvičku obsahující rozpouštědlo nebo jednu 50 ml stříkačku z kopolymeru cyklického olefinu s pístovou zátkou (z bromobutylové pryže) a pístovým táhlem obsahující rozpouštědlo.

Velikosti balení:

Balení obsahující 1 lahvičku s práškem a 1 polypropylénovou lahvičku s rozpouštědlem

Balení obsahující 1 lahvičku s práškem a 1 předplněnou stříkačku s rozpouštědlem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Hexaminolevulinát může při styku s kůží způsobit senzibilizaci.

Návod k použití pro lékárníky nebo jiné zdravotnické pracovníky:

Všechny kroky je třeba provádět se sterilním vybavením a v aseptických podmínkách. Níže je uveden stručný popis postupu rekonstituce. Přesný popis, viz příbalová informace, část *Návod k použití*.

1. Při použití 50 ml stříkačky injikujte do lahvičky s práškem Hexvix přibližně 10 ml rozpouštědla. Lahvička bude naplněná asi do $\frac{3}{4}$.
2. Aniž byste stříkačku z lahvičky vytáhli, lahvičku s práškem pevně uchopte a jemně protřepejte, aby se prášek zcela rozpustil.
3. Veškerý roztok obsahující rozpuštěný prášek natáhněte do stříkačky.
4. Oddělte prázdnou lahvičku od stříkačky a zlikvidujte lahvičku.
5. Obsah stříkačky jemně promíchejte.
6. Hexvix je nyní rekonstituován a připraven k použití. Roztok po rekonstituci je čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý.

Pouze pro jednorázové použití. Všechnen nepoužitý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
921 00 Boulogne Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)
48/203/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
15. 6. 2005 / 10. 9. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2016