

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hexvix 85 mg prašek in vehikel za intravezikalno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 85 mg heksaminolevulinata (v obliki heksaminolevulinatijevega klorida).

Po rekonstituciji s 50 ml vehikla 1 ml raztopine vsebuje 1,7 mg heksaminolevulinata, kar ustreza raztopini heksaminolevulinata s koncentracijo 8 mmol/l.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za intravezikalno raztopino

Prašek: bel do sivobel ali bledorumen prašek

Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Fluorescenčna cistoskopija z modro svetlobo po instilaciji zdravila Hexvix je indicirana kot dodatek k standardni cistoskopiji z belo svetlobo, ki pomaga pri diagnostiki in zdravljenju raka sečnega mehurja pri bolnikih s potrjenim rakom sečnega mehurja ali močnim sumom nanj. Glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Cistoskopijo po instilaciji zdravila Hexvix sme izvajati le zdravstveno osebje, posebej usposobljeno za opravljanje tovrstne cistoskopije. Sečni mehur je treba pred instilacijo zdravila izprazniti.

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starostniki)

50 ml rekonstituirane raztopine zdravila Hexvix s koncentracijo 8 mmol/l (glejte poglavje 6.6) se s katetrom instilira v sečni mehur. Bolnik mora tekočino zadržati v sečnem mehurju približno 60 minut.

Cistoskopski pregled z modro svetlobo je treba začeti v približno 60 minutah po izpraznitvi sečnega mehurja. Cistoskopskega pregleda se ne sme izvesti kasneje kot 3 ure po instilaciji zdravila Hexvix v sečni mehur.

Če je čas zadržanja zdravila Hexvix v mehurju znatno krajši od ene ure, se pregleda prav tako ne sme začeti prej kot po 60 minutah. Najkrajši potreben čas zadržanja, da bi bila preiskava informativna, ni bil ugotovljen.

Za optimalno vizualizacijo je priporočljivo, da se pred kakršnim koli kirurškim posegom celoten sečni mehur pregleda in odkrite lezije mapira tako pod belo kot modro svetlobo. Biopsijske vzorce vseh

mapiranih lezij je običajno treba odvzeti pod belo svetlobo, popolno resekcijo lezij pa je nato treba preveriti pod modro svetlobo.

Uporabite lahko le opremo za cistoskopijo, označeno z oznako CE, opremljeno z ustreznimi filtri, ki omogočajo standardno cistoskopijo z belo svetlobo in fluorescenčno cistoskopijo z modro svetlobo (valovne dolžine 380–450 nm).

Odmerki svetlobe med cistoskopijo so različni. Običajni skupni odmerek svetlobe (bele in modre) je med 180 in 360 J pri intenziteti 0,25 mW/cm².

Otroci in mladostniki

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni izkušenj z uporabo zdravila.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vedno je treba upoštevati, da se lahko pojavi preobčutljivost, vključno z resnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Sodobna oprema za oživljanje mora biti vedno na voljo.

Heksaminolevulinata se ne sme uporabljati pri bolnikih z velikim tveganjem za vnetje sečnega mehurja, na primer po zdravljenju z BCG, ali bolnikih z zmerno ali s hudo levkociturijo. Pred uporabo zdravila je treba s cistoskopijo izključiti razširjeno vnetje sečnega mehurja. Vnetje lahko povzroči povečano nabiranje porfirina, poveča tveganje za pojav lokalne toksičnosti ob osvetlitvi in lahko povzroči lažno fluorescenco.

Če se med pregledom z belo svetlobo ugotovi razširjeno vnetje sečnega mehurja, se je pregledu z modro svetlobo treba izogniti.

Pri bolnikih, ki so nedavno imeli kirurške posege na sečnem mehurju, obstaja večje tveganje za pojav lažne fluorescence na mestu resekcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebnih študij medsebojnega delovanja med heksaminolevulinatom in drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi heksaminolevulinata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Hexvix bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se heksaminolevulinat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Hexvix je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo učinkov na plodnost samic (glejte poglavje 5.3). Učinkov na plodnost samcev niso raziskovali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bila prehodnih in blagih ali zmernih. Najpogostejši neželeni učinki iz kliničnih študij so bili spazem sečnega mehurja, o katerem so poročali pri 2,0 % bolnikov, disurija, o kateri so poročali pri 1,6 % bolnikov, bolečine v sečnem mehurju, o katerih so poročali pri 1,4 % bolnikov, in hematurija, o kateri so poročali pri 1,5 % bolnikov. Na osnovi predhodnih izkušenj s postopki standardne cistoskopije in transuretralne resekcije sečnega mehurja (TURB) so bili opaženi neželeni učinki pričakovani.

V spodnji razpredelnici so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij in iz spontanah poročil. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (> 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Cistitis, sepsa, okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	Povečanje števila levkocitov, anemija
Bolezni imunskega sistema	Neznana	Anafilaktoidni šok
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	Protin
Psihiatrične motnje	Občasni	Nespečnost
Bolezni živčevja	Občasni	Glavobol
Bolezni prebavil	Pogosti	Slabost, bruhanje, zaprtost, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Zvišanje vrednosti bilirubina v serumu, zvišanje vrednosti jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	Bolečina v hrbtu
Bolezni sečil	Pogosti	Spazem sečnega mehurja, bolečina v sečnem mehurju, disurija, retencija urina, hematurija
	Občasni	Bolečina v sečnici, polakisurija, nujnost uriniranja, bolezen sečil
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	Balanitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Zvišana telesna temperatura
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	Bolečina po posegu
	Občasni	Zvišana telesna temperatura po posegu

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Pri dolgotrajni instilaciji, ki je trajala več kot 180 minut (3-krat daljši čas instilacije od priporočenega), v enem primeru 343 minut, niso poročali o neželenih učinkih. V študijah za določanje odmerkov, pri katerih so uporabili dvakrat večjo koncentracijo heksaminolevulinata od priporočene, o neželenih učinkih niso poročali.

Ni izkušenj z uporabo svetlobe, katere intenziteta je večja od priporočene, ali s podaljšano izpostavljenostjo svetlobi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi diagnostiki, oznaka ATC: V04CX06

Mehanizem delovanja

Po intravezikalni instilaciji heksaminolevulinata se porfirini nakopičijo v poškodovanih celicah stene sečnega mehurja. Intracelularni porfirini (vključno s PpIX) so fotoaktivne, fluorescenčne spojine, ki po ekscitaciji z modro svetlobo oddajajo rdečo svetlobo. Zaradi tega se predrakave in rakave lezije na modrem ozadju svetijo rdeče. Zaradi vnetja se lahko pojavi lažna fluorescenca.

V študijah *in vitro* se je po izpostavljenosti heksaminolevulinatu znatno povečala fluorescenca porfirinov v malignem uroteliju.

Pri človeku je bila po uporabi zdravila Hexvix stopnja nabiranja porfirinov v lezijah višja kot v normalnem uroteliju sečnega mehurja. Po enournem instiliranju raztopine zdravila Hexvix in osvetlitvi z modro svetlobo se tumorje lahko enostavno vidi zaradi fluorescence.

V klinične študije uporabe zdravila Hexvix je bilo vključenih 1.174 bolnikov s potrjenim rakom sečnega mehurja, močnim sumom nanj ali spremljanih glede raka sečnega mehurja. Pri bolnikih so najprej opravili cistoskopijo z belo svetlobo, nato cistoskopijo z modro svetlobo in nato še biopsije.

Bolniki, vključeni v klinične študije, so imeli potrjen rak sečnega mehurja ali sum nanj na osnovi predhodno opravljene cistoskopije ali pozitivne citološke preiskave urina.

V študijah pri bolnikih z večjim tveganjem za karcinom *in situ* (Tis) so pri cistoskopiji z modro svetlobo odkrili bistveno več lezij Tis in papilarnih lezij kot pri standardni cistoskopiji z belo svetlobo. Stopnja odkrivanja Tis je bila pri standardni cistoskopiji z belo svetlobo 49,5 %, pri cistoskopiji z modro svetlobo pa 95,0 %. Stopnja odkrivanja papilarnih lezij je pri cistoskopiji z belo svetlobo znašala od 85,4 % do 94,3 %, pri cistoskopiji z modro svetlobo pa od 90,6 % do 100 %.

Ena od zgoraj navedenih študij je bila izvedena zato, da bi ovrednotila vpliv na zdravljenje bolnikov v skladu s priporočili Evropskega urološkega združenja za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja. Pri 17 % bolnikov so rezultati cistoskopije z modro svetlobo vodili do bolj celostnega zdravljenja, pri 5,5 % bolnikov pa so ugotovili, da je bila po cistoskopiji samo z modro svetlobo nadaljnja obravnava bolnikov manj celostna. Razlog za bolj celostno zdravljenje je boljše odkrivanje tumorjev kot pri standardni cistoskopiji. Tako je bilo odkritih več lezij pTa (20 % bolnikov), Tis (14 %) in pT1 (11 %), ki so jih odkrili le s cistoskopijo po instilaciji zdravila Hexvix.

Pri bolnikih s papilarnimi tumorji in povečanim tveganjem za ponovitev je bila izvedena randomizirana primerjalna študija samo z belo svetlobo. Primerjava pri posameznih bolnikih je pri 16,4 % (47/286) bolnikov z lezijami pTa/pT1 pokazala, da so bile po cistoskopiji samo z modro svetlobo po instilaciji zdravila Hexvix odkrite še dodatne take lezije. Bolnike z lezijami pTa/pT1 so spremljali 9 mesecev po cistoskopiji. V populaciji vseh vključenih bolnikov (ITT) je bil delež bolnikov s ponovitvijo manjši v skupini z zdravilom Hexvix (47 %, 128/271) kot v skupini, kjer je bila opravljena cistoskopija samo z belo svetlobo (56,1 %, 157/280). Vse bolnike z manjkajočimi podatki so obravnavali kot bolnike s ponovitvijo. Število bolnikov z manjkajočimi podatki v študiji je bilo preveliko (56/128 v skupini z zdravilom Hexvix in 59/157 v kontrolni skupini), da bi razliko lahko označili kot statistično robustno ($p = 0,03-0,06$; v pričakovanju načina obravnavanja manjkajočih podatkov). Podatki o nadaljnjem spremljanju so bili pridobljeni pri 86 % bolnikov. Bolnike, pri katerih je bila opravljena le cistoskopija z belo svetlobo, so v povprečju spremljali 53 mesecev, bolnike v skupini, ki so prejeli zdravilo Hexvix, pa 55 mesecev. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Hexvix, je bil čas do ponovitve in čas preživetja brez ponovitve bolezni v povprečju za 7 mesecev daljši (16 mesecev v skupini z zdravilom Hexvix v primerjavi z 9 meseci v skupini z belo svetlobo; $p = 0,04-0,06$; v pričakovanju obravnave manjkajočih podatkov in smrtnih izidov).

Celoten delež ugotovljenih lažno pozitivnih lezij je bil pri uporabi cistoskopije z modro svetlobo večji, 17,3 % pri cistoskopiji z belo svetlobo in 21,9 % pri cistoskopiji z modro svetlobo.

Prospektivna študija s kontrolo pri vsakem posameznem bolniku je pokazala, da prožna cistoskopija z modro svetlobo po instilaciji heksaminolevulinata izboljša odkrivanje tumorjev v primerjavi s prožno cistoskopijo z belo svetlobo. Bolniki z rakom sečnega mehurja, ki so jih spremljali glede ponovitve tumorja, so imeli nadzorni pregled s prožno cistoskopijo z belo svetlobo in modro svetlobo. Pri 21 % (13/63) bolnikov je bila histološko potrjena malignost odkrita samo s fleksibilno cistoskopijo z modro svetlobo, ne pa tudi s pregledom z belo svetlobo. 46 % (6/13) bolnikov je imelo ponovitev z visoko stopnjo pTa ali Tis.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Avtoradiografske študije na podganah *in vivo* so po intravezikalni uporabi zdravila pokazale veliko koncentracijo heksaminolevulinata v steni sečnega mehurja.

Pri zdravih prostovoljcih je bila sistemska biološka uporabnost skupne radioaktivnosti po intravezikalni instilaciji z radioaktivnim izotopom označenega heksaminolevulinata približno 5- do 10-odstotna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na podganah in psih niso pokazale nobenega tveganja za pojav sistemske toksičnosti.

Na psih in podganah so opravili sedemdnevne študije intravezikalne tolerance brez izpostavljanja svetlobi. V študiji na podganah so odkrili primere levkocitoze, kar kaže na provnetno aktivnost heksaminolevulinata. Opazili so tudi primere azotemije, rdeče obarvanega urina in izgube telesne mase. Pri psih, ki so prejeli heksaminolevulinat, sta se rahlo povečali pogostnost in stopnja hiperplazije celic prehodnega epitelija ter bazofilije v uroteliju.

Lokalna analiza limfnih vozlov pri miših je pokazala, da heksaminolevulinat lahko povzroči preobčutljivost kože.

Morebitno genotoksičnost so preiskovali *in vitro* na prokariontskih in evkariontskih celicah v prisotnosti in odsotnosti fotoaktivacijske osvetlitve ter *in vivo*. Vse študije genotoksičnega potenciala so bile negativne (Amesov test, test timidin kinaze (TK), model celic z mikrojedri *in vivo*, test kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO celice) in kometni test na vzorcih sečnega mehurja psov iz študije lokalne tolerance po aktivaciji z modro svetlobo).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja so raziskovali pri podganah in kuncih. Parametri, kot so umrljivost zarodkov in plodov, telesna masa plodov in nepravilnosti ter patološka odstopanja pri plodovih, vključno z osifikacijo skeleta, ne kažejo na noben očiten vpliv zdravila. Pri podganah vplivov na plodnost samic in zgodnji embrionalni razvoj niso ugotovili.

Študij kancerogenega potenciala heksaminolevulinata niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

Jih ni.

Vehikel:

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid

klorovodikova kislina

natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po pripravi raztopine: Dokazano je bilo, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna do 2 uri, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C – 8 °C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Zdravila se običajno ne sme shranjevati dlje kot 2 uri pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z eno 10-ml vialo iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume s praškom in eno injekcijsko brizgo iz cikličnega olefin kopolimera z batnim zamaškom (bromobutilna guma) in batom, s 50 ml vehikla.

Velikost pakiranj:

Pakiranje z 1 vialo s praškom in 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, z nastavkom Mini-Spike ali brez njega.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Heksaminolevulinat lahko ob stiku s kožo povzroči preobčutljivost.

Navodila farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem za pripravo zdravila:

Celoten postopek priprave raztopine morate izvesti s sterilno opremo in v aseptičnih pogojih. V nadaljevanju je na voljo kratek opis postopka rekonstitucije. Za podrobnejši opis glejte poglavje *Navodila za ravnanje z zdravilom* v navodilu za uporabo.

1. S pomočjo napolnjene injekcijske brizge vbrizgajte približno 10 ml vehikla v vialo s praškom zdravila Hexvix. Vialo morate napolniti približno do $\frac{3}{4}$.
2. Injekcijsko brizgo pustite v viali. Vialo s praškom in injekcijsko brizgo dobro primite in nežno stresajte, da se prašek popolnoma raztopi.
3. Celotno količino raztopine izvlecite iz vialo s praškom v injekcijsko brizgo.
4. Prazno vialo odstranite z injekcijske brizge in jo zavrzite.
5. Vsebino injekcijske brizge nežno premešajte.
6. Zdravilo Hexvix je sedaj rekonstituirano in pripravljeno za uporabo. Rekonstituirana raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorumena.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo zavrzite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PHOTOCURE ASA
Hoffsveien 4
NO-0275 Oslo
Norveška

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00733/002-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 7. 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 9. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 1. 2022