

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexvix 85 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 85 mg hexaminolevulinaat (als hexaminolevulinaat-hydrochloride).

Na reconstitutie in 50 ml oplosmiddel, bevat 1 ml oplossing 1,7 mg hexaminolevulinaat, wat overeenkomt met 8 mmol hexaminolevulinaat per liter.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal gebruik.

Poeder: wit tot gebroken wit of licht geel

Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Fluorescentiecystoscopie met blauw licht met Hexvix wordt gebruikt als aanvulling op standaard wit licht cystoscopie om bij te dragen aan de diagnose en behandeling van blaaskanker bij patiënten met bekende of sterk vermoeden op blaaskanker. Zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cystoscopie met Hexvix mag alleen worden uitgevoerd door beroepsbeoefenaren uit de gezondheidszorg die specifiek werden opgeleid voor het gebruik van Hexvix cystoscopie. De blaas moet voor instillatie worden gedraineerd.

Volwassenen (ook ouderen):

50 ml van 8 mmol/l Hexvix-oplossing (zie 6.6) wordt via een katheter in de blaas gebracht. De patiënt moet de vloeistof ongeveer 60 minuten inhouden.

Na blaaslediging moet het cystoscopische onderzoek met blauw licht binnen ongeveer 60 minuten beginnen. Het cystoscopisch onderzoek mag niet meer dan 3 uur na instillatie van de blaas met Hexvix worden uitgevoerd.

Ook als de verblijftijd in de blaas aanzienlijk korter is dan een uur, dient het onderzoek niet eerder dan na 60 minuten te starten. Er is geen minimale retentietijd geïdentificeerd welke het onderzoek niet werkzaam maakt.

Voor een optimale visualisatie wordt aanbevolen de gehele blaas te onderzoeken en in kaart te brengen onder zowel wit en blauw licht voor er chirurgische maatregelen worden geïnitieerd. Biopten van alle in kaart gebrachte laesies moeten normaal worden genomen onder wit licht en volledige resectie dient te worden geverifieerd door te schakelen naar blauw licht.

Alleen cystoscopische uitrusting met het CE-merk mag worden gebruikt, uitgerust met de noodzakelijke filters voor zowel standaard cystoscopie met wit licht als fluorescentiecystoscopie met blauw licht (golflengte 380–450 nm).

De lichtdoses die tijdens cystoscopie worden toegediend, zullen variëren. Typische totale lichtdoses (wit en blauw licht) variëren tussen 180 en 360 J bij een intensiteit van 0,25 mW/cm².

Kinderen en adolescenten:

Er is geen ervaring voor behandeling van patiënten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Voorzorgsmaatregel die moet worden genomen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De mogelijkheid van overgevoeligheid waaronder ernstige anafylactische / anafylactoïde reacties dient altijd te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Een behandelingsplan met noodzakelijke medicatie en apparatuur dient op voorhand direct toegankelijk zijn.

Uit postmarketingervaring met herhaald gebruik van Hexvix blijkt niet dat het middel een risico vertegenwoordigt bij gebruik in follow-up bij patiënten met blaaskanker, echter zijn hier geen specifieke studies naar uitgevoerd.

Hexaminolevulinaat mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hoog risico van blaasontsteking, bijvoorbeeld na BCG-therapie, of bij matige tot ernstige leukocyturie. Een uitgebreide ontsteking van de blaas moet uitgesloten worden door cystoscopie vóórdat het product wordt toegediend. Ontsteking kan leiden tot meer

ophoping van porfyryne en een hoger risico op lokale toxiciteit bij belichting en tot valse fluorescentie.

Als een uitgebreide ontsteking van de blaas aan het licht komt tijdens de inspectie met wit licht, moet onderzoek met blauw licht vermeden worden.

Er is een hogere kans op valse fluorescentie in het resectiegebied bij patiënten die recent een blaasoperatie hebben ondergaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met hexaminolevulinaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van hexaminolevulinaat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Hexvix te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of hexaminolevulinaat/metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Hexvix.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek blijken geen effecten op de vruchtbaarheid van de vrouw. Naar de vruchtbaarheid van de man is geen dieronderzoek uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en van lichte of matige intensiteit. De meest gemelde bijwerkingen uit klinische studies waren blaasspasme, gemeld door 2,4% van de patiënten, dysurie door 1,8%, pijn in de blaas door 1,7% en hematurie door 1,7% van de patiënten. De waargenomen bijwerkingen waren verwacht, op basis van eerdere ervaring met standaard cystoscopie en transurethrale resectie van de blaas (TURB) procedure.

De onderstaande tabel bevat bijwerkingen uit klinische studies en spontane meldingen. De bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens Systeem/orgaanklassen en frequentie, met behulp van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak (1/100

tot <1/10); soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100); zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systemeklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Cystitis, sepsis, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Toename witte bloed cellen telling, anemie
Immuunsysteemaandoening	Niet bekend	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Jicht
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, constipatie, diarree
Hepatobiliaire aandoeningen	Soms	Toename van serum bilirubine en van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Blaasspasme, pijn in de blaas, dysurie, urineretentie, hematurie
	Soms	Urethrale pijn, pollakisurie, mictiedrang, urinewegaandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Balanitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Vaak	Post-procedurele pijn
	Soms	Postoperatieve koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Er werden geen bijwerkingen gemeld bij instillaties die langer duurden dan 180 minuten (3 keer de aanbevolen instillatietijd), in één geval 343 minuten. Er werden geen bijwerkingen gemeld in de dosisbepalingsstudies bij gebruik van twee maal de aanbevolen concentratie hexaminolevulinaat.

Er is geen ervaring met een hogere lichtintensiteit dan aanbevolen of langdurige blootstelling aan licht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostisch middel, ATC-code: V04CX

In vitro studies hebben een aanzienlijke versterking getoond van de porfyrieffluorescentie in maligne urotheel na blootstelling aan hexaminolevulinaat.

Bij mensen werd met Hexvix een hogere graad van accumulatie van porfyrienes aangetoond in letsels vergeleken met normaal blaasurotheel. Na instillatie van Hexvix gedurende 1 uur en daaropvolgende belichting met blauw licht kunnen tumoren makkelijk worden gevisualiseerd door fluorescentie.

Klinische studies met Hexvix omvatten 1072 evalueerbare patiënten met bekende blaaskanker of sterk vermoeden van blaaskanker, die cystoscopie ondergingen met wit licht, gevolgd door blauw licht, en biopsieën.

In de klinische studies werd bij de patiënten bekende of vermoede blaaskanker gediagnosticeerd door cystoscopie of positieve urinecytologie.

In onderzoeken bij patiënten met een verhoogd risico van CIS werden significant meer CIS en papillaire laesies gedetecteerd na cystoscopie met blauw licht, vergeleken met standaard cystoscopie met wit licht. Van CIS werd 49,5% gedetecteerd met standaard cystoscopie met wit licht en 95,0% met blauw licht, en van de papillaire laesies lag dit percentage tussen 85,4% en 94,3% met wit licht en tussen 90,6% en 100% met blauw licht.

Eén van de hierboven vermelde studies werd opgezet om de invloed te bestuderen van verzorging van de patiënt volgens de aanbevelingen van de Europese Vereniging voor Urologie (European Association of Urology) voor de behandeling van oppervlakkige blaaskanker. Bij 17% van de patiënten leidden de bevindingen na cystoscopie met blauw licht tot een meer volledige therapie, en bij 5,5% van de patiënten werd minder volledige therapie opgespoord met cystoscopie met blauw licht alleen. Redenen voor meer volledige therapie was een betere tumordetectie vergeleken met standaard cystoscopie, en meer pTa laesies (20% van de patiënten), meer CIS laesies (14%), en meer pT1 laesies (11%) werden alleen gedetecteerd met Hexvix cystoscopie.

Een gerandomiseerde, met wit licht vergelijkende studie werd uitgevoerd bij patiënten met papillaire tumoren en een verhoogd risico op recidief. Een intra-individuele

vergelijking liet zien dat in totaal bij 16,4% (47/286) van de patiënten met pTa/pT1 laesies extra dergelijke laesies werden opgespoord met enkel Hexvix blauw licht cystoscopie. Patiënten met pTa/pT1 laesies werden gedurende 9 maanden na de cystoscopie gevolgd, en het percentage patiënten met een recidief was lager in de Hexvix groep (47%, 128/271) dan in de groep met cystoscopie met wit licht (56,1%, 157/280) in de ITT populatie, waar alle patiënten met ontbrekende gegevens werden verondersteld een recidief te hebben. Het aantal patiënten met ontbrekende gegevens in het onderzoek was te hoog (56/128 en 59/157, in respectievelijk de Hexvix en controlegroepen) om het verschil statistisch robuust te achten ($p = 0.03-0.06$ afhankelijk van de wijze om ontbrekende data te verwerken). Verdere follow-up informatie werd verkregen voor 86% van de deelnemers. De mediane follow-up in de groep met wit licht alleen en de Hexvix groepen waren respectievelijk 53 en 55 maanden. De patiënten in de Hexvix groep hadden een mediaan van 7 maanden langer voor recidief en recidief-vrije overleving (16 maanden in de Hexvix groep versus 9 maanden in de groep met wit licht, $p = 0,04-0,06$, afhankelijk van omgaan met ontbrekende gegevens en overledenen). Het algehele percentage vals positieve laesies was hoger bij cystoscopie met blauw licht, 17,3% voor cystoscopie met wit licht en 21,9% voor cystoscopie met blauw licht.

Werkingsmechanisme

Na intravesicale instillatie van hexaminolevulinaat stapelen porfyrynes zich op in de cellen in blaaswandletsels. De intracellulaire porfyrynes (met inbegrip van PpIX) zijn fotoactieve, fluorescerende verbindingen die rood licht uitstralen als ze worden aangeslagen door blauw licht. Als gevolg zullen premaligne en maligne letsels rood oplichten op een blauwe achtergrond. Bij ontsteking kan valse fluorescentie worden gezien.

5.2 Farmacokinetische gegevens

In vivo autoradiografische studies bij ratten na intravesicale toediening hebben hoge concentraties aangetoond van hexaminolevulinaat in de blaaswand.

Na intravesicale instillatie van radioactief gelabeld hexaminolevulinaat bij gezonde vrijwilligers bedroeg de systemische biobeschikbaarheid van totale radioactiviteit ongeveer 5-10%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies bij ratten en honden hebben geen risico's voor systemische toxiciteit uitgewezen.

Intravesicale tolerantiestudies over 7 dagen, zonder blootstelling aan licht, werden uitgevoerd bij ratten en honden. De studie bij ratten toonde gevallen van leukocytose, wat wijst op een pro-inflammatoire activiteit van hexaminolevulinaat. Gevallen van azotemie, roodgekleurde urine en gewichtsverlies werden ook waargenomen. Bij honden behandeld met hexaminolevulinaat was er een marginaal hogere incidentie en ernst van hyperplasie van cellen van het overgangsepitheel en basofilie in het urinewegepitheel.

Uit een lokaal lymfeklierassay bij muizen bleek dat hexaminolevulinaat mogelijk huidsensitisatie kan veroorzaken.

Mogelijke genotoxiciteit werd onderzocht *in vitro* in prokaryotische en eukaryotische cellen in aanwezigheid en afwezigheid van fotoactiverende belichting en *in vivo*. Alle genotoxiciteitstudies waren negatief (Ames-test, TK-assay, *in vivo* micronucleus celmodel, chromosoomaberraties in CHO-cellen en Comet-assay op blaasmonsters van honden met activatie door blauw licht in een lokale tolerantiestudie.).

Er is onderzoek gedaan naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen. De incidentie van embryofetale sterfte, foetale gewichten en foetale afwijkingen en varianten, waaronder parameters voor skeletverbening, duiden niet op een duidelijk effect van de behandeling. Er waren geen effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij onderzoek in ratten.

Carcinogeniciteitstudies werden niet uitgevoerd met hexaminolevulinaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Geen

Oplosmiddel:

Dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Natriumchloride

Zoutzuur

Natriumhydroxide

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na verdunning met het oplosmiddel: er werd aangetoond dat de oplossing chemisch en fysisch stabiel is gedurende 2 uur als bewaard bij 2°C - 8°C. Uit microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de duur en omstandigheden van de opslag en dit mag niet langer zijn dan 2 uur bij 2°C - 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel: zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één kleurloze glazen flacon van 10 ml van type I met butylrubber stop met poeder, en één 50 ml cyclischolefinecopolymeer injectiespuit met zuigerstop (broombutylrubber) en zuigerstaafje, met oplosmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Verpakking met 1 flacon met poeder en 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, met of zonder Mini-Spike transfersysteem

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Hexaminolevulinaat kan sensitisatie veroorzaken bij contact met de huid.

Gebruiksaanwijzingen voor de apotheker of ander medisch personeel:

Alle stappen moeten worden uitgevoerd met steriele uitrusting en onder aseptische omstandigheden. Een korte beschrijving van de reconstitutieprocedure wordt hieronder gegeven. Voor een gedetailleerde beschrijving, zie bijsluiterrubriek *Instructies voor gebruik*.

1. Met behulp van de voorgevulde spuit, ongeveer 10 ml van het oplosmiddel in de flacon met Hexvix poeder injecteren. De flacon dient voor ongeveer $\frac{3}{4}$ gevuld te zijn.
2. Houd de flacon met poeder en de spuit stevig vast en schud zachtjes, zonder de spuit uit de injectieflacon te trekken, en zorg dat alles volledig oplost.
3. Zuig de gereconstitueerde oplossing volledig op uit de injectieflacon in de spuit.
4. Maak de lege injectieflacon los van de spuit en gooi de injectieflacon weg.
5. Meng de inhoud van de spuit voorzichtig.
6. Hexvix is nu gereconstitueerd en klaar voor gebruik. De bereide oplossing ziet er helder tot enigszins opalescent, en kleurloos tot lichtgeel uit.

ALLEEN VOOR EENMALIG GEBRUIK. AL HET ONGEBRUIKTE PRODUCT MOET WORDEN VERNIETIGD.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Farmaceutica B.V.

Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 31914

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 27 juli 2005

Datum van de laatste hernieuwing: 17 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 6.3, 6.5 en 6.6: 2 januari 2019