

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hexvix, 85 mg intravesikaalse lahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriviaal sisaldab 85 mg heksaminolevulinaati (heksaminolevulinaatvesinikkloriidina).

Pärast lahustamist 50 ml lahustis sisaldab 1 ml lahust 1,7 mg heksaminolevulinaati, mis vastab heksaminolevulinaadi 8 mmooli/l lahusele.

Abiained:

abainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Intravesikaalse lahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni valkjas või kahvatukollane
Lahusti: läbipaistev värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Hexvix'i sinise valgusega fluorestsentsüstoskoopia on näidustatud kui lisameetod standardsele valge valgusega tsüstoskoopiale diagnoosi täpsustamiseks ja põievähi raviks patsientidel, kellel on teadaolev põievähk või selle tugev kahtlus. Vt 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hexvix'i tsüstoskoopiat tohivad sooritada ainult Hexvix'i kasutamist tsüstoskoopiat spetsiaalselt õppinud tervishoiutöötajad. Enne instillatsiooni tuleb põis tühjendada.

Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad):

50 ml 8 mmol/l Hexvix'i lahust (vt lõik 6.6) instilleeritakse kateetri kaudu põide. Patsient peab hoidma vedelikku kinni ligikaudu 60 minutit.

Pärast põie tühjendamist tuleb alustada tsüstoskoopilist uuringut sinise valgusega ligikaudu 60 minuti jooksul. Tsüstoskoopilist uuringut ei tohi teha rohkem kui 3 tundi pärast Hexvix'i instilleerimist põide.

Ka siis, kui vedeliku põies püsimise aeg on tunduvalt lühem kui 1 tund, peab uuring algama mitte varem kui 60 minuti pärast. Ei ole täheldatud põies vedeliku püsimise aja miinimumi, mis muudaks uuringu mitteinformatiivseks.

Optimaalseks visualiseerimiseks soovitatakse uurida ja kaardistada kogu põis nii valge kui ka sinise valgusega enne, kui alustatakse kirurgiliste meetoditega. Kõigi kaardistatud lesioonide biopsiad tuleb üldjuhul võtta valge valgusega ja võetud biopsia kinnitada sinise valgusega.

Kasutada tohib ainult CE tähistusega tsüstoskoopiavahendeid, millel on vajalikud filtrid, mis võimaldavad teha nii standardset valge valgusega tsüstoskoopiat kui ka sinise valgusega (lainepikkus 380...450 nm) fluorestsents-tsüstoskoopiat.

Tsüstoskoopia ajal antavad valguseannused varieeruvad. Tüüpilised valguseannused (valge ja sinine valgus) on 180 kuni 360 J, intensiivsusega 0,25 mW/cm².

Lapsed ja noorukid:

Alla 18-aastaste patsientide ravi kohta kogemused puuduvad.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.
Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alati tuleb arvestada ülitundlikkuse, sealhulgas anafülaktilise/anafülaktoidse reaktsiooni võimalusega (vt lõik 4.8). Koheseks kasutamiseks peavad olema käepärast elustamisvahendid.

Turuletulekujärgne kogemus Hexvix'i korduval kasutamisel põievähiga patsientide järeluurimustes ei viita riskile, kuigi sellekohaseid spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Heksaminolevulinaati ei tohi kasutada suure põiepõletiku riskiga patsientidel, nt pärast BCG ravi või mõõduka kuni raske leukotsütuuria korral. Enne ravimi manustamist tuleb tsüstoskoopiaga välistada ulatuslik põiepõletik. Põletiku tõttu võib koguneda rohkem porfüriini, suurenedes lokaalse mürgistuse oht valgustamisel ning tekkida valefluorestsents.

Kui valge valgusega uurimisel ilmneb ulatuslik põiepõletik, tuleb sinise valgusega uurimist vältida.

Patsientidel, kellel on hiljuti olnud põie kirurgilisi protseduure, on resektsiooni kohal valefluorestsentsi risk suurem.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Konkreetselt heksaminolevulinaadiga ei ole koostoimeuurimusi läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Heksaminolevulinaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsetes ei ole leitud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktsioonitoksilisuse seisukohalt (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna tuleb vältida Hexvix'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas heksaminolevulinaat/metaboliidid imenduvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal Hexvix'iga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei viita toimele emaste fertiilsusele (vt lõik 5.3). Mõju isaste fertiilsusele ei ole loomadel uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik teatatud kõrvaltoimetest olid mööduvad ning kerge või mõõduka intensiivsusega. Kõige sagedamini kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed olid põiespasm, mida esines 2,4 %-l patsientidest, düsuuria 1,8% -l, põievalu 1,7 %-l ja hematuuria, mida esines 1,7%-l patsientidest. Täheldatud kõrvaltoimeid oli oodata, lähtudes varasematest kogemustest standardse tsüstoskoopia ja põie transuretraalse resektsooni (TURB) protseduuridega.

Alljärgnevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa järgneva klassifikatsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Esinemissagedus*	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Tsüstiit, sepsis, kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukotsüütide arvu tõus, aneemia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Podagra
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Bilirubiini taseme tõus seerumis, maksaensüümide aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Põiespasm, põievalu, düsuuria, kusepeetus, hematuuria
	Aeg-ajalt	Ureetra valu, pollakisuuria, kusepakitsus, kuseteede häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Balaniit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Pürekсия
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Protseduurijärgne valu
	Aeg-ajalt	Operatsioonijärgne palavik

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kõrvaltoimeid pikemate instillatsiooniaegade kasutamisel, mis ületasid 180 minutit (soovituslikust instillatsiooniajast 3 korda kauem), ühel juhul 343 minutit, ei esinenud. Kõrvaltoimeid ei esinenud ka

annuse kindlaksmääramise uuringutes, kus kasutati heksaminolevulinaadi kahekordset soovituslikku kontsentratsiooni.

Soovituslikust intensiivsema valguse või kestvama ekspositsioonaja kasutamise kogemused puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised diagnostilised ained;
ATC kood: V04CX82

In vitro uuringute kohaselt kumuleerub pärast kokkupuudet heksaminolevulinaadiga maliigsesse uroepiteeli märkimisväärselt fluorestseeruvat porfüriini.

Inimestel on tõendatud Hexvix'i kasutamisel porfüriinide suuremat kogunemist kahjustunud epiteeli võrreldes põie normaalse uroepiteeliga. Pärast instillatsiooni Hexvix'iga 1 tunni jooksul on kasvavad seejärel sinises valguses fluorestsentsiga kergesti visualiseeritavad.

Kliinilistes uuringutes Hexvix'i kasutamisega osales 1072 hinnatavat teadaoleva põievähiga või tugeva põievähi kahtlusega patsienti, kellel tehti valge valgusega ja seejärel sinise valgusega tsüstoskoopia ja biopsiad.

Kliinilistes uuringutes oli patsientidel teadaolev põievähk või põievähi kahtlus tsüstoskoopia või positiivse uriini tsütoloogia tulemusena.

Pärast sinise valgusega tsüstoskoopiaid avastati suurenenud mitteinvasiivse põiekartsinoomi ohuga patsientide uuringutes tunduvalt rohkem mitteinvasiivset põiekartsinoomi ja papillaarseid lesioone kui standardse valge valgusega tsüstoskoopiaga. Mitteinvasiivse põie kartsinoomi avastamise määr oli valge valgusega tsüstoskoopia puhul 49,5% ja sinise valgusega tsüstoskoopia puhul 95,0% ning papillaarsete lesioonide avastamise määr oli valge valgusega tsüstoskoopia puhul 85,4% kuni 94,3% ja sinise valgusega tsüstoskoopia puhul 90,6% kuni 100%.

Ühes ülalnimetatud uuringus oli eesmärgiks uurida patsiendi ravimise mõju vastavalt Euroopa Uroloogiaassotsiatsiooni soovitudele pindmise põievähi ravi kohta. 17%-l patsientidest oli sinise valgusega tsüstoskoopia järgse leiu puhul ravi täielikum ja 5,5%-l patsientidest oli ainult sinise valgusega tsüstoskoopia kasutamisel ravi vähem täielik. Täielikuma ravi põhjuseks oli kasvaja parem avastamine võrreldes standardse tsüstoskoopiaga ja rohkem pTa lesioone (20%-l patsientidest), rohkem mitteinvasiivse põie kartsinoomi lesioone (14%) ja rohkem pT1 lesioone (11%), mida avastati ainult Hexvix'iga tsüstoskoopiaga.

Papillaarse kasvaja ja kasvaja taastekke suurenenud riskiga patsientidel viidi läbi randomiseeritud, ainult valge valgusega võrdlev uuring. Patsientide võrdlus uuringu jooksul näitas, et kõikidest pTa/pT1 lesioonidega patsientidest (47/286-st) leiti täiendavalt eelmainitud lesioone 16,4 % patsientidest ainult Hexvix'i sinise valguse tsüstoskoopiaga. pTa/pT1 lesioonidega patsiente jälgiti 9 kuu jooksul pärast tsüstoskoopiat. Taastekkega patsientide suhe oli väiksem Hexvix'i rühmas (47%, 128/271-st) kui ainult valge valguse tsüstoskoopia rühmas (56,1%, 157/280-st) ITT populatsioonis, kus eeldati, et kõikidel patsientidel, kellel puudusid andmed, esines kasvaja taastekke. Puuduvate andmetega patsientide arv oli liiga suur nii Hexvix'i rühmas kui ka kontrollrühmas (vastavalt 56/128-st ja 59/157-st), et seda saaks arvestada statistiliselt tugevaks ($p=0,03...0,06$, sõltuvalt puuduvate andmete käsitlemisest). Edasine järelinformatsioon saadi 86% osalejate kohta. Keskmise järelvaatluse aeg ainult valge valguse rühmas oli 53 kuud ja Hexvix'i rühmas 55 kuud. Hexvix'i rühma patsientide keskmine oli 7 kuud pikem vastavalt taastekkega ja taastekke-vaba elulemuse osas (16 kuud Hexvix'i

rühmas võrreldes 9 kuuga valge valguse rühmas, $p = 0,04...0,06$, sõltuvalt puuduvate andmete käsitlemisest ja surmadest).

Valepositiivsete lesioonide leidmise kogumäär oli sinise valgusega tsüstoskoopia järel suurem – valge valgusega tsüstoskoopia puhul 17,3% ja sinise valgusega tsüstoskoopia puhul 21,9%.

Toimemehhanism:

Pärast heksaminolevulinaadi intravesikaalset instillatsiooni kumuleeruvad porfüriinid intratsellulaarselt põie seina kahjustustesse. Rakusisesed porfüriinid (kaasa arvatud PpIX) on fotoaktiivsed fluorestseeruvad ühendid, mis kiirgavad sinise valgusega ärritamisel punast valgust. Selle tulemusena helendavad premaliigsed ja maliigsed lesioonid punaselt sinisel taustal. Põletiku tõttu võib näha valefluorestsentsi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

In vivo autoradiograafilised uuringud rottidel pärast intravesikaalset manustamist on näidanud heksaminolevulinaadi suuri kontsentratsioone põiesinas.

Pärast radiomärgistusega heksaminolevulinaadi intravesikaalset instillatsiooni tervetele vabatahtlikele oli üldradioaktiivsuse süsteemne biosaadavus ligikaudu 5...10%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringutes rottide ja koertega ei ole süsteemse toksilisuse ohtu ilmnenud.

Rottide ja koertega viidi läbi seitsmepäevased intravesikaalse taluvuse uuringud valgust kasutamata. Uuringus rottidega esines leukotsütoosi, mis näitas heksaminolevulinaadi põletikku soodustavat aktiivsust. Esines ka asoteemiat, uriini punaseks värvumist ja kehakaalu kaotust. Heksaminolevulinaadiga ravitud koertel suurenes marginaalselt kuseteede rakkude üleminekurakkude hüperplaasia ja basofiilia sagedus ja raskus.

Hiirte lümfisõlmede lokaalne uuring näitas, et heksaminolevulinaat võib põhjustada naha tundlikkust.

Potentsiaalset genotoksilisust on uuritud *in vitro* prokariootide ja eukariootide rakkudes fotoaktiveeriva valgustuse olemasolu korral ja puudumisel ning *in vivo*. Kõik genotoksilise potentsiaali uuringud andsid negatiivseid tulemusi (Amesi test, TK määramine, *in vivo* pisituumadega rakkude mudel, kromosoomide kõrvalekaldeid CHO rakkudes ja Comet määramine koerte lokaalse taluvuse uuringu vesikaalsetes proovides sinise valgusega aktiveerimisega).

Reproduktsoonitoksilisust on uuritud rottidel ja küülikutel. Juhtumid lootesurmade, loote kaalu, loote anomaaliate ja teisendite, kaasaarvatud skeleti luustumise parameetritega, ei viidanud ravi võimalikule toimele. Loomkatsetes ei olnud toimet emaste rottide fertiilsusele ega varase embrüo arengule.

Kantserogeensuse uuringuid ei ole heksaminolevulinaadiga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Abiaineid ei ole

Lahusti:

Dinaatriumfosfaatdihüdraat

Kaaliumdivesinikfosfaat

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ravimit ei tohi segada muude ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahustiga lahjendamist: lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg- ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 2 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahus (pärast valmistamist): vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis sisaldub üks 10 ml I tüüpi klaasist butüülkummi korgiga värvitu viaal pulbriga ja üks 50 ml polüpropüleenist viaal lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Heksaminolevulinaat võib põhjustada nahaga kokkupuutumisel ülitundlikkust.

Käsitlemise juhendid apteekrile või teistele meditsiinitöötajatele:

Kõik järgmised toimingud tuleb sooritada steriilsete vahenditega ning aseptilistes tingimustes.

1. Tõmmake 50,0 ml Hexvix'i lahustit steriilsesse 50 ml süstlasse.
2. Süstige ligikaudu 10 ml sellest lahustist Hexvix'i pulbri viaali.
3. Ilma nõela viaalist eemaldamata, hoidke pulbri viaali ja süstalt kindlalt ning raputage õrnalt, et tagada täielik lahustumine.
4. Tõmmake kogu lahustunud lahus pulbri viaalist süstlasse.
Raputage õrnalt süstlas olevat segu.
5. Hexvix on nüüd lahustunud ja valmis kasutamiseks. Valmislahus on läbipaistev kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud ravimpreparaat tuleb hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne - Billancourt

Cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

477805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.06.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013