

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hexvix 85 mg poudre et solvant pour solution intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 85 mg d'hexaminolévulinate (sous forme de chlorhydrate d'hexaminolévulinate).

Après reconstitution dans 50 mL de solvant, 1 mL de solution contient 1,7 mg d'hexaminolévulinate, ce qui correspond à une solution à 8 mmol/L d'hexaminolévulinate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution intravésicale.

Poudre : blanche à blanchâtre ou jaune pâle

Solvant : solution limpide et incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est destiné au diagnostic du cancer de la vessie uniquement.

Une cystoscopie de fluorescence en lumière bleue induite par Hexvix est effectuée en complément d'une cystoscopie standard en lumière blanche pour contribuer au diagnostic et au traitement du cancer de la vessie chez des patients avec un cancer de la vessie connu ou à haute suspicion de cancer de la vessie. Voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

La cystoscopie induite par Hexvix doit être réalisée exclusivement par des professionnels de santé spécialement formés à la cystoscopie induite par Hexvix. La vessie doit être vidée avant de procéder à l'instillation.

Posologie

Adultes (y compris les patients âgés)

Une solution reconstituée de 50 mL d'Hexvix à 8 mmol/L (voir rubrique 6.6) est instillée dans la vessie à l'aide d'une sonde. Le patient doit attendre 60 minutes environ avant de vider sa vessie.

L'exploration cystoscopique en lumière bleue doit être initiée environ 60 minutes après l'évacuation de la vessie. L'examen cystoscopique ne peut être effectué plus de 3 heures après instillation d'Hexvix dans la vessie.

De plus, si le temps de rétention dans la vessie est significativement inférieur à une heure, l'examen ne commencera pas avant un délai minimum de 60 minutes. Aucune durée de rétention minimale rendant l'examen informatif n'a été identifiée.

Pour une visualisation optimale, il est recommandé d'examiner toute la vessie en lumière blanche et en lumière bleue et d'en faire la cartographie avant d'initier toute intervention chirurgicale. Des biopsies de toutes les lésions identifiées à la cartographie doivent normalement être prises en lumière blanche. La résection complète sera vérifiée en passant en lumière bleue.

Seul le matériel de cystoscopie portant le marquage CE peut être utilisé ; il doit être muni des filtres nécessaires à la réalisation de la cystoscopie en lumière blanche conventionnelle comme de la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue (longueur d'onde : 380 à 450 nm).

Les doses lumineuses délivrées au cours de la cystoscopie sont variables. Les doses habituelles (lumière blanche et lumière bleue) sont comprises entre 180 et 360 J à une intensité de 0,25 mW/cm².

Enfants et adolescents

Il n'existe pas de données sur le traitement des patients âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

La possibilité d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves doit toujours être envisagée (voir rubrique 4.8). Les médicaments et le matériel nécessaires pour sauver la vie devraient être facilement disponibles.

L'hexaminolévulinate ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple après traitement par BCG ou dans le cas d'une leucocyturie modérée ou sévère. Toute inflammation diffuse de la vessie devra être exclue par cystoscopie avant d'administrer le produit. Une inflammation peut entraîner une accumulation accrue de porphyrines et un risque plus important de toxicité locale après illumination ainsi qu'une fausse image de fluorescence.

L'examen en lumière bleue doit être évité lorsque l'examen en lumière blanche décèle la présence d'une inflammation diffuse de la vessie.

Il existe un risque accru de fausse fluorescence dans la région où a été pratiquée la résection chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale de la vessie.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été menée sur l'hexaminolévulinate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'hexaminolévulinate chez la femme enceinte. Les résultats des études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en termes de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Hexvix pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si les métabolites de l'hexaminolévulinate passent dans le lait de la femme. Un risque pour le nouveau-né / le nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Hexvix.

Fertilité

Les résultats des études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3). La fertilité des animaux mâles n'a pas été étudiée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés de manière spécifique.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant des études cliniques étaient des spasmes vésicaux (signalés par 2,0 % des patients), de la dysurie (1,6 % des patients), des douleurs vésicales (1,4 % des patients) et de l'hématurie (1,5 % des patients). Les effets indésirables observés étaient attendus, sur la base des connaissances acquises au préalable avec la cystoscopie standard et la résection transurétrale de vessie (RTUV).

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables provenant d'essais cliniques et des rapports spontanés. Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Systèmes/classe d'organes (MedDRA)	Fréquence	Effet
Infections et infestations	Peu fréquent	Cystite, sepsis, infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Globules blancs augmentés, anémie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Goutte
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée, vomissement, constipation, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Bilirubine sanguine augmentée, enzymes hépatique augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash, Prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Spasme vésical, vessie douloureuse, dysurie, rétention urinaire, hématurie
	Peu fréquent	Douleur urétrale, pollakiurie, impériosité mictionnelle, troubles des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Balanite

Systèmes/classe d'organes (MedDRA)	Fréquence	Effet
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquent	Douleur après intervention
	Peu fréquent	Fièvre postopératoire

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmmps.be, Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail: adr@fagg-afmmps.be.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Aucun effet indésirable n'a été signalé au cours d'instillations dépassant 180 minutes (3 fois la durée d'instillation recommandée), même 343 minutes dans un cas. Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors des études de recherche de dose effectuées au cours desquelles la concentration d'hexaminolévulinate utilisée était le double de celle recommandée.

Il n'existe pas de données sur des intensités de lumière plus fortes que celle recommandée ni sur une exposition prolongée à la lumière.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent diagnostique, code ATC : V04CX06

Mécanisme d'action :

Après instillation intravésicale d'hexaminolévulinate, une accumulation intracellulaire des porphyrines survient au niveau des cellules des tumeurs de la paroi de la vessie. Les porphyrines intracellulaires (dont la PpIX) sont des composés photosensibles et fluorescents, qui émettent une fluorescence rouge après avoir été excités par la lumière bleue. Il en résulte une fluorescence rouge sur fond bleu des tumeurs précancéreuses et des tumeurs cancéreuses. Une inflammation peut être à l'origine d'une fausse image de fluorescence.

Les études *in vitro* ont révélé une accumulation importante de la fluorescence des porphyrines dans les tumeurs malignes de l'urothélium après exposition à l'hexaminolévulinate.

Chez l'homme, il a été montré que l'accumulation des porphyrines après l'administration d'Hexvix était plus marquée dans les tumeurs que dans un urothélium vésical normal. Une instillation d'Hexvix pendant 1 heure et l'illumination en lumière bleue réalisée ensuite permettent de visualiser facilement les tumeurs par fluorescence.

Les études cliniques utilisant Hexvix ont porté sur 1 174 observations interprétables de patients chez lesquels un cancer de la vessie était connu fortement suspecté ou en cours de surveillance et qui ont subi une cystoscopie en lumière blanche, suivie d'une cystoscopie en lumière bleue, ainsi que des biopsies.

Lors des études cliniques réalisées, la présence ou la suspicion du cancer de la vessie était établie par cystoscopie ou cytologie urinaire positive.

Lors des études portant sur des patients avec un risque accru de carcinome *in situ* (CIS), la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue a révélé un nombre significativement plus important de carcinomes *in situ* et de tumeurs papillaires que celui révélé par la cystoscopie standard en lumière blanche. Le taux de détection des carcinomes *in situ* était de 49,5 % pour la cystoscopie standard en lumière blanche et de 95 % pour la cystoscopie en lumière bleue, et le taux de détection des tumeurs papillaires était compris entre 85,4 et 94,3 % en lumière blanche et entre 90,6 et 100 % en lumière bleue.

L'une des études citées ci-dessus avait pour but d'évaluer l'influence de la prise en charge du patient selon les recommandations de l'Association européenne d'urologie (European Association of Urology) sur le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. Chez 17 % des patients, les éléments mis en évidence par cystoscopie en lumière bleue ont conduit à un traitement plus complet, et chez 5,5 % des patients, le traitement était moins complet lorsque seule une cystoscopie en lumière bleue avait été utilisée. Les raisons à l'origine de la thérapie plus complète étaient la meilleure détection des tumeurs comparée à la cystoscopie standard et plus de tumeurs pTa (20 % des patients), de carcinomes *in situ* (14 %) et de tumeurs pT1 (11 %) ont été détectées uniquement avec la cystoscopie induite par Hexvix.

Une étude randomisée, comparative, en lumière blanche uniquement, a été menée chez des patients atteints de tumeurs papillaires et à risque élevé de récurrence. Une comparaison des patients a montré qu'au total 16,4 % (47/286) des patients atteints de tumeurs de stades pTa/pT1 avaient d'autres lésions de ce type détectées uniquement par la cystoscopie en lumière bleue induite par Hexvix. Les patients porteurs de tumeurs pTa/pT1 ont été suivis pendant 9 mois après la cystoscopie et le pourcentage de patients présentant des récurrences était plus faible dans le groupe Hexvix (47 %, 128/271) que dans le groupe avec cystoscopie en lumière blanche uniquement (56,1 %, 157/280) dans la population en ITT, pour laquelle on a supposé que tous les patients ayant des données manquantes avaient récidivé. Le nombre de patients de l'étude ayant des données manquantes était trop élevé (respectivement 56/128 et 59/157 dans le groupe Hexvix et dans le groupe témoin) pour considérer la différence comme statistiquement significative ($p = 0,03-0,06$ selon le mode de traitement des données manquantes). Des informations de suivi supplémentaires ont été obtenues pour 86 % des participants. Le suivi médian était de 53 mois pour le groupe en lumière blanche uniquement et de 55 mois pour le groupe Hexvix. Le délai médian avant récurrence et la survie sans récurrence était supérieur de 7 mois chez les patients du groupe Hexvix (16 mois dans le groupe Hexvix contre 9 mois dans le groupe en lumière blanche, $p = 0,04-0,06$, selon le traitement des données manquantes et des décès).

Le pourcentage total de faux positifs était plus élevé pour cystoscopie en lumière bleue : 17,3 % pour la cystoscopie en lumière blanche et 21,9 % pour la cystoscopie en lumière bleue.

Une étude prospective, contrôlée intra-patients, a montré que la cystoscopie flexible à lumière bleue avec d'hexaminolévulinate améliore la détection des tumeurs par rapport à la cystoscopie flexible à lumière blanche. Des patients atteints de cancer de la vessie en suivi pour une récurrence tumorale ont subi un examen de suivi par cystoscopie flexible à lumière blanche et à lumière bleue. 21 % (13/63) des patients ont eu une malignité confirmée histologiquement, détectée uniquement par la cystoscopie flexible à lumière bleue et non par l'examen à lumière blanche. 46 % (6/13) des patients ont récidivé avec un pTa de haut grade ou un CIS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études autoradiographiques réalisées *in vivo* chez le rat après administration intravésicale ont mis en évidence la présence de concentrations élevées d'hexaminolévulinate dans la paroi de la vessie.

Après instillation intravésicale d'hexaminolévulinate radiomarqué chez des volontaires sains, la biodisponibilité systémique de la radioactivité totale était de 5 à 10 % environ.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études menées chez le rat et chez le chien n'ont pas révélé de risques en termes de toxicité systémique.

Des études évaluant la tolérance intravésicale sur sept jours, sans exposition à la lumière, ont été effectuées chez le rat et chez le chien. L'étude menée chez le rat a révélé des cas de leucocytose indiquant une activité pro-inflammatoire de l'hexaminolévulinate. Des cas d'azotémie, de coloration rouge des urines et de perte de poids ont également été observés. Une augmentation marginale de l'incidence et de la sévérité de l'hyperplasie des cellules au niveau l'épithélium de transition ainsi que de la basophilie des voies urinaires a été constatée chez le chien traité par l'hexyl aminolévulinate.

Un essai du ganglion lymphatique local effectué chez la souris a montré que l'hexaminolévulinate peut provoquer une sensibilisation cutanée.

Les effets génotoxiques potentiels ont été analysés *in vitro* dans les cellules procaryotes et eucaryotes en présence et en l'absence d'excitation lumineuse et *in vivo*. Toutes les études de génotoxicité étaient négatives (test d'Ames, test TK, test du micronoyau *in vivo*, aberrations chromosomiques des cellules CHO, test des comètes sur des échantillons vésicaux obtenus dans le cadre d'une étude de tolérance locale avec excitation à la lumière bleue chez le chien).

Des études de toxicité sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et chez le lapin. Les incidences de mortalité embryon-fœtale, de poids fœtaux anormaux, d'anomalies fœtales et de variantes de la normale, y compris au niveau des paramètres d'ossification squelettiques, n'ont pas montré d'effet net du traitement. Aucun effet sur la fertilité des femelles et sur le développement embryonnaire précoce n'a été démontré lors des études chez le rat.

Il n'y a pas eu d'étude de carcinogénicité avec l'hexaminolévulinate.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Aucun

Solvant :

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique

Hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après dilution avec le solvant : la stabilité chimique et physique de la solution a été démontrée sur une durée de 2 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de stockage

après reconstitution sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne peuvent dépasser 2 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte d'un flacon en verre incolore de type I de 10 mL muni d'un bouchon en caoutchouc butyle contenant la poudre et d'une seringue de 50 mL en copolymère d'oléfine cyclique avec joint de piston (en caoutchouc bromobutyle) et tige de piston, contenant le solvant.

Présentations :

Boîte contenant 1 flacon de poudre et 1 seringue préremplie de solvant

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

L'hexaminolévulinate peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

Instructions de manipulation destinées au pharmacien ou à d'autres professionnels des soins de santé :

Chaque opération doit être effectuée à l'aide d'un matériel stérile et dans le respect des règles d'asepsie. Une brève description de la procédure de reconstitution est fournie ci-dessous. Pour une description détaillée, consulter, dans la notice, la rubrique *Instructions pour la manipulation*.

1. À l'aide de la seringue préremplie, injecter environ 10 mL du solvant dans le flacon de poudre d'Hexvix. Le flacon devrait être rempli aux $\frac{3}{4}$.
2. Sans retirer la seringue du flacon, tenir fermement le flacon de poudre et la seringue et agiter doucement jusqu'à dissolution complète. Aspirer dans la seringue toute la solution dissoute contenue dans le flacon.
3. Détacher le flacon vide de la seringue et éliminer le flacon.
4. Mélanger doucement le contenu de la seringue.
5. Hexvix est à présent reconstitué et prêt à l'emploi. L'aspect de la solution reconstituée est limpide à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle.

Pour usage unique. Tout produit non-utilisé doit être éliminé.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Photocure ASA, Hoffsvæien 4, NO-0275 Oslo, Norvège

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE275134

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 août 2005

Date de dernier renouvellement : 10 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2025