

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hexvix 85 mg, poeder en oplosmiddel voor intravesicale oplossing.

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 een 8 mmol/l oplossing van hexaminolevulinaat.

Voor de volledige lijst hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor intravesicale oplossing.

Poeder: wit tot gebroken wit of licht geel
Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel dient uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Hexvix fluorescentiecystoscopie met blauw licht wordt gebruikt als adjuvant voor cystoscopie met wit licht om bij te dragen tot de diagnose en behandeling van blaaskanker bij patiënten met gekende of groot vermoeden van blaaskanker. Zie 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.

Dosering

Volwassenen (ook bejaarden)

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

Na blaaslediging moet het cystoscopisch onderzoek met blauw licht binnen ongeveer 60 minuten beginnen. Het cystoscopisch onderzoek mag niet later dan 3 uren na het inbrengen van Hexvix in de blaas uitgevoerd worden.

Ook als de retentietijd in de blaas aanzienlijk korter is dan een uur, mag het onderzoek niet vroeger dan na 60 minuten worden uitgevoerd. Er is geen minimale retentietijd geïdentificeerd die het onderzoek niet-informatief zou maken.

Voor optimale visualisatie wordt aangeraden de volledige blaas onder wit en blauw licht te onderzoeken en in kaart te brengen voordat chirurgische maatregelen worden genomen. De biopten

van alle in kaart gebrachte letsels moeten normaal onder wit licht genomen worden en volledige resectie moet geverifieerd worden door over 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

Te nemen voorzorgen 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 de werkzame stof(fen) of voor een 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.

Hexaminolevulinaat mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hoog risico van blaasontsteking, bv. 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 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 worden 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 vaakst gemelde bijwerkingen bij klinische studies waren blaasspasme, gemeld door 2,0 % van de patiënten, dysurie door 1,6 %, pijn in de blaas door 1,4 % en hematurie door 1,5 % van de patiënten. De waargenomen bijwerkingen waren verwacht, op basis van eerdere ervaring met standaard cystoscopie en transurethrale resectie van de blaas (TURB).

De tabel hieronder toont de bijwerkingen uit klinische studies en uit spontane meldingen. De bijwerkingen staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd : zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ en $< 1/1\ 000$) en zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Cystitis, sepsis, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Wittebloedceltelling verhoogd, anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Jicht
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, braken, constipatie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms	Bloedbilirubine verhoogd, leverenzym verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Blaasspasme, blaaspijn, dysurie, urineretentie, hematurie
	Soms	Urethraalpijn, pollakisurie, dringende urinelozing, urinewegaandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Balanitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Postprocedurepijn
	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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

www.fagg.be, Afdeling Vigilantie, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 tweemaal 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: V04CX06

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.

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

Bij mensen werd met Hexvix een hogere graad van accumulatie van porfyrynes 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 1 174 evalueerbare patiënten met bekende blaaskanker, sterk vermoeden van blaaskanker of in observatie voor blaaskanker, die cystoscopie ondergingen met wit licht, gevolgd door blauw licht, en biopsiën.

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

In studies bij patiënten met een verhoogd risico van carcinoma in situ (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 bovenvermelde 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.

Er werd een gerandomiseerde, vergelijkende studie met wit licht alleen uitgevoerd bij patiënten met papillaire tumoren en een verhoogd recidief risico. Een inter-patiënt- vergelijking toonde dat in totaal 16,4 % (47/286) van de patiënten met pTa/pT1-letsels, bijkomende letsels had, ontdekt met Hexvix cystoscopie met blauw licht alleen. Patiënten met pTa/pT1-letsels werden gedurende 9 maanden na cystoscopie opgevolgd en het percentage patiënten met recidief was lager in de Hexvix-groep (47 %,

128/271) dan in de groep met cystoscopie met wit licht alleen (56,1 %, 157/280) in de ITT-populatie, waarbij voor alle patiënten van wie de gegevens ontbraken werd aangenomen dat ze een recidief hadden. Het aantal patiënten in de studie van wie de gegevens ontbraken was te hoog (56/128 en 59/157, in respectievelijk de Hexvix-groep en de controlegroep) om het verschil als statistisch significant te kunnen beschouwen ($p = 0,03-0,06$ afhankelijk van de verwerking van de ontbrekende gegevens). Voor 86 % van de deelnemers werd verdere opvolginformatie ingezameld. De mediane follow-up in de groep met wit licht alleen was 53 maanden en in de Hexvix-groep 55 maanden. De patiënten in de Hexvix-groep hadden een 7 maanden langere mediane tijd tot recidief en recidiefvrije overleving (16 maanden in de Hexvix-groep versus 9 maanden in de groep met wit licht, $p = 0,04-0,06$, afhankelijk van de verwerking van de ontbrekende gegevens en sterfgevallen).

Het totaal percentage vals positieve letsels was hoger bij cystoscopie met blauw licht, 17,3 % voor cystoscopie met wit licht en 21,9 % voor cystoscopie met blauw licht.

Een prospectieve, binnen patiënten gecontroleerde studie liet zien dat flexibele cystoscopie met blauw licht met hexaminolevulinaat de detectie van tumoren verbetert in vergelijking met flexibele cystoscopie met wit licht. Patiënten met blaaskanker in follow-up voor tumorrecidief ondergingen een observatieonderzoek met wit licht en flexibele cystoscopie met blauw licht. Bij 21 % (13/63) van de patiënten werd histologisch bevestigde maligniteit alleen met flexibele cystoscopie met blauw licht gedetecteerd en niet met onderzoek met wit licht. 46 % (6/13) van de patiënten recidiveerde met pTa van hoge graad of CIS.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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.

Een studie van lokale lymfeknopen bij muizen toonde aan dat hexaminolevulinaat 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, chromosoomafwijkingen in CHO-cellen en Comet-assay op blaasmonsters van honden met activatie door blauw licht in een lokale tolerantiestudie).

Reproductietoxiciteit werd onderzocht bij ratten en konijnen. De incidenties van embryo-foetale mortaliteit, foetaal gewicht en foetale afwijkingen en varianten, waaronder skeletossificatieparameters, wezen niet op een duidelijk effect van de behandeling. Er waren geen effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid en op vroege embryonale ontwikkeling tijdens onderzoek op ratten.

Carcinogeniciteitsstudies werden niet uitgevoerd met hexaminolevulinaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Geen

Oplosmiddel:

Dinatriumfosfaatdihydraat

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

Het geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pak met één kleurloze glazen injectieflacon van 10 ml van type I met butylrubber stop met poeder en één spuit van 50 ml in cyclisch olefine copolymeer met zuigerstopper (in bromobutyl rubber) en zuigerstaaf, die het oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten:

Verpakking met 1 flacon met poeder en 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Hexaminolevulinaat kan sensibilisatie veroorzaken bij contact met de huid.

Verwerkingsinstructies voor de apotheker of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Alle stappen moeten worden uitgevoerd met steriele uitrusting en onder aseptische omstandigheden. Hieronder wordt een korte beschrijving van de reconstitutieprocedure gegeven. Voor een gedetailleerde beschrijving, zie de rubriek Instructies voor gebruik in de bijsluiter.

1. Met behulp van de voorgevulde spuit, ongeveer 10 ml van het oplosmiddel in de injectieflacon met Hexvix poeder injecteren. De flacon moet ongeveer $\frac{3}{4}$ gevuld zijn.
2. Houd de poederflacon en de spuit stevig vast, zonder de spuit uit de injectieflacon te halen en schud zachtjes tot volledige oplossing.
3. Trek de volledige hoeveelheid oplossing uit de poederflacon in de spuit op.
4. Maak de lege flacon los van de spuit en gooi de flacon weg.
5. Meng de inhoud van de spuit voorzichtig.
6. Hexvix is nu opgelost en klaar voor gebruik. De bereide oplossing ziet er helder tot licht opaalachtig 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

Photocure ASA
Hoffsveien 4
NO-0275 Oslo
Noorwegen

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

BE275134

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2005

Datum van laatste verlenging: 10 september 2009

10. DATUM HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2025