

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexvix 85 mg polvere e solvente per soluzione endovescicale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino di polvere contiene 85 mg di esaminolevulinato (come Esaminolevulinato cloridrato)

Dopo la ricostituzione in 50 mL di solvente, 1 mL di soluzione contiene 1,7 mg di esaminolevulinato pari a una soluzione contenente 8 mmol/L di esaminolevulinato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione endovescicale.

Polvere: colore bianco-biancastro o giallo pallido

Solvente: soluzione chiara e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

La cistoscopia a fluorescenza con luce blu di Hexvix è indicata in aggiunta alla cistoscopia standard a luce bianca per contribuire alla diagnosi e alla gestione del tumore alla vescica in pazienti con tumore alla vescica noto o con elevato sospetto.

Vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La cistoscopia con Hexvix deve essere eseguita solo da professionisti sanitari specificamente esperti nell'esecuzione della cistoscopia con Hexvix. La vescica deve essere svuotata prima dell'instillazione.

Adulti (compresi gli anziani):

50 mL di soluzione ricostituita contenente 8 mmol/L (vedere paragrafo 6.6) vengono instillati in vescica attraverso un catetere. Il paziente deve trattenere il liquido per 60 minuti circa.

L'esame cistoscopico con luce blu deve iniziare entro 60 minuti circa dallo svuotamento della vescica.

L'esame cistoscopico non deve essere eseguito dopo più di 3 ore dall'instillazione di Hexvix nella vescica. Se il paziente ha trattenuto Hexvix nella vescica per un tempo considerevolmente inferiore ad 1 ora, l'esame deve comunque iniziare non prima che siano trascorsi 60 minuti. Non è stato identificato un tempo di ritenzione minimo che renda la procedura non utile per ottenere informazioni.

Per una visualizzazione ottimale è raccomandato esaminare e mappare l'intera vescica con luce bianca e luce blu prima di intraprendere qualsiasi procedura chirurgica. Di norma, i campioni biotici di tutte

le lesioni mappate devono essere prelevati durante l'esame a luce bianca e la completa resezione deve essere verificata passando - con luce blu.

Devono essere usati solo strumenti cistoscopici con marcatura CE, dotati dei filtri necessari per permettere l'esecuzione sia della cistoscopia standard a luce bianca che della cistoscopia a fluorescenza con luce blu (lunghezza d'onda: 380-450 nm).

Le dosi di luce utilizzate nel corso della cistoscopia possono variare. Le dosi tipiche di luce totale (luce blu e luce bianca) sono comprese tra 180 e 360 J, con un'intensità di 0,25 mW/cm².

Bambini e adolescenti:

Non vi sono esperienze di trattamento con Hexvix in pazienti al di sotto dei 18 anni.

Metodo di somministrazione

Prestare attenzione prima di maneggiare o somministrare il prodotto medicinale.

Per le istruzioni su come ricostituire il medicinale prima della somministrazione, vedere Paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Deve essere sempre considerata la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi (vedi paragrafo 4.8). Devono essere prontamente disponibili adeguate attrezzature per il trattamento d'emergenza.

L'esperienza post-marketing con usi ripetuti di Hexvix, anche se non sono stati condotti studi specifici, non evidenzia che il prodotto rappresenta un rischio quando usato nel follow-up di pazienti con cancro della vescica.

L'esaminolevulinato non deve essere usato in pazienti ad alto rischio di infiammazione della vescica, ad esempio, dopo terapia con BCG, o in pazienti con leucocituria moderata o grave. Prima di somministrare il prodotto si raccomanda di escludere la presenza di infiammazione diffusa della vescica eseguendo una cistoscopia. L'infiammazione può determinare un aumento di porfirine e un maggiore rischio di tossicità locale al momento dell'illuminazione, oltre a una falsa fluorescenza.

Evitare l'esame a luce blu se la cistoscopia a luce bianca evidenzia un'infiammazione diffusa della vescica.

Per i pazienti che hanno subito di recente un intervento sulla vescica il rischio di falsa fluorescenza nell'area di resezione è maggiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con esaminolevulinato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono o ci sono dati limitati sull'uso dell'esaminolevulinato in donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come precauzione è preferibile evitare di utilizzare Hexvix durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se esaminolevulinato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Hexvix.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità maschile non è stata studiata negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi segnalati hanno avuto carattere transitorio e intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate negli studi clinici sono state gli spasmi vescicali, riferiti dal 2,4% dei pazienti, disuria dall' 1,8%, il dolore vescicale dall' 1,7% dei pazienti ed ematuria dall' 1,7% dei pazienti. Le reazioni avverse osservate erano state previste sulla base dell'esperienza precedente con la cistoscopia standard e le procedure di resezione transuretrale della vescica (TURB).

La tabella sotto riportata include le reazioni avverse provenienti da studi clinici e segnalazioni spontanee. Le reazioni avverse classificate per sistemi ed organi e frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Frequenza	Evento
Infezioni e infestazioni	Non comune	Cistite, sepsi, infezione del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Aumento della conta dei globuli bianchi, anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Shock anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Gotta
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, stipsi, diarrea
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento di bilirubina serica, aumento enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie	Comune	Spasmi vescicali, dolore vescicale, disuria, ritenzione urinaria, ematuria.
	Non comune	Dolore uretrale, pollachiuria, urgenza alla minzione, disordini del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non Comune	Balanite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore post procedura
	Non comune	Febbre post-operatoria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> .

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Non sono stati segnalati eventi avversi a fronte di tempi prolungati di instillazione superiori a 180 minuti (3 volte il tempo raccomandato per l'instillazione), in un caso pari a 343 minuti. Non sono stati riscontrati eventi avversi negli studi di determinazione della dose dove è stata usata una concentrazione di esaminolevulinato doppia rispetto a quella raccomandata.

Non vi sono esperienze con gradi di intensità di luce superiori a quelli raccomandati o di esposizione prolungata alla luce.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri diagnostici, codice ATC: V04CX

Studi *in vitro* hanno dimostrato un marcato aumento della fluorescenza delle porfirine nell'urotelio neoplastico in seguito all'esposizione a esaminolevulinato.

Nell'uomo, Hexvix ha evidenziato un maggiore accumulo di porfirine nell'urotelio neoplastico rispetto all'urotelio normale. Dopo l'instillazione della soluzione ricostituita per un'ora e la successiva illuminazione con luce blu, è possibile visualizzare prontamente i tumori attraverso la fluorescenza.

Sono stati eseguiti degli studi clinici con Hexvix su 1072 pazienti valutabili con diagnosi o sospetto elevato di cancro della vescica sottoposti ad esame cistoscopico a luce bianca, seguito da cistoscopia a luce blu, ed esame bioptico.

I pazienti partecipanti agli studi clinici presentavano diagnosi o sospetto di cancro della vescica evidenziato dalla cistoscopia o da risultati positivi agli esami citologici delle urine.

Negli studi con pazienti con aumentato rischio di CIS, rispetto alla cistoscopia standard a luce bianca, l'esame con fluorescenza a luce blu ha evidenziato una presenza significativamente maggiore di carcinoma *in situ* (CIS) e lesioni papillari. La percentuale di rilevamento per il CIS è di 49,5% alla cistoscopia standard a luce bianca rispetto al 95% della cistoscopia a luce blu, mentre la percentuale di rilevamento delle lesioni papillari alla cistoscopia a luce bianca si aggira attorno all'85,4-94,3% rispetto al 90,6-100% della cistoscopia a luce blu.

Uno degli studi sopra menzionati è stato progettato per indagare l'influenza delle prassi di gestione dei pazienti secondo le raccomandazioni dell'Associazione Europea di Urologia sul trattamento del cancro superficiale della vescica. Nel 17% dei pazienti, i reperti ottenuti dopo l'esecuzione della cistoscopia a luce blu hanno consentito la prescrizione di una terapia più completa, nel 5,5% dei pazienti la sola cistoscopia a luce blu ha determinato una terapia meno completa.

Alla base della terapia più completa c'è stato il migliore rilevamento del tumore rispetto alla cistoscopia standard, comprendente il rilevamento di un numero superiore di lesioni di stadio pTa (20% dei pazienti), di lesioni CIS (14%) e di lesioni di stadio pT1 (11%), evidenziate unicamente dalla cistoscopia con Hexvix.

Uno studio randomizzato, comparativo verso la sola luce bianca è stato condotto in pazienti con tumori papillari ed aumentato rischio di recidive. Un confronto tra pazienti ha mostrato che, un totale di 16,4% (47/289) dei pazienti con lesioni pTa/pT1, ha avuto la rilevazione di tali lesioni aggiuntive con la sola cistoscopia a luce blu con Hexvix. I pazienti con lesioni pTa/pT1 sono stati seguiti per 9 mesi dopo cistoscopia e la percentuale di pazienti con recidiva è stata inferiore nel gruppo con Hexvix (47,2%, 128/271) rispetto a quella del gruppo con cistoscopia a luce bianca (56,1%, 157/280) nella popolazione ITT, dove tutti i pazienti per i quali mancavano i dati sono stati considerati come aventi recidiva. Il numero di pazienti per i quali mancavano i dati nello studio era troppo elevato (56/128 e 59/157 rispettivamente nel gruppo Hexvix e nel gruppo di controllo) per considerare la differenza statisticamente significativa. ($p=0,03-0,06$ in attesa di stabilire come gestire i dati mancanti). Informazioni aggiuntive di follow-up sono state ottenute per l'86% dei partecipanti. Il tempo mediano di follow-up nei gruppi a sola luce bianca e con Hexvix è stato rispettivamente di 53 e 55 mesi. I pazienti nel gruppo con Hexvix hanno avuto un tempo mediano più lungo di 7 mesi prima della recidiva e del tempo libero da recidiva (16 mesi nel gruppo Hexvix rispetto a 9 mesi nel gruppo a luce bianca, $p=0,04-0,06$, in attesa di stabilire come gestire i dati mancanti ed i decessi).

La percentuale totale di lesioni falso-positive è risultata maggiore alla cistoscopia con fluorescenza a luce blu, 17,3% per la cistoscopia a luce bianca e 21,9% per la cistoscopia a luce blu.

Meccanismo d'azione:

Dopo l'instillazione intravesicale di esaminolevulinato, si verifica un accumulo di porfirine nelle lesioni della parete vescicale, a livello intracellulare. Le porfirine intracellulari (comprese le PpIX) sono composti fluorescenti fotoattivi che emettono luce rossa se eccitati con luce blu. Di conseguenza, le lesioni preneoplastiche e neoplastiche emetteranno una luminescenza rossa su uno sfondo blu. La presenza di infiammazione può produrre una falsa fluorescenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi autoradiografici *in vivo* condotti su ratti in seguito a somministrazione intravesicale hanno evidenziato la presenza di elevate concentrazioni di esaminolevulinato nella parete vescicale.

Dopo l'instillazione intravesicale di esaminolevulinato radiomarcato in volontari sani, la biodisponibilità sistemica della radioattività totale è risultata pari a circa il 5-10%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi su ratti e cani non hanno evidenziato rischi di tossicità sistemica.

Sono stati eseguiti studi sulla tolleranza endovesicale a sette giorni, senza esposizione alla luce, su ratti e cani. Lo studio sui ratti ha evidenziato casi di leucocitosi che indicano un'attività proinfiammatoria dell'esaminolevulinato. Si sono verificati anche casi di azotemia, urina rossa e perdita ponderale. Nei cani trattati con esaminolevulinato è stato riscontrato un aumento marginale dell'incidenza e della gravità dell'iperplasia cellulare transitoria e della basofilia nell'epitelio urinario.

Un test sui linfonodi locali nei topi ha dimostrato che l'esaminolevulinato presenta un potenziale di sensibilizzazione cutanea.

La genotossicità potenziale è stata studiata *in vitro* nelle cellule procariote ed eucariote, in presenza ed assenza di illuminazione fotoattivante, e *in vivo*. Tutti gli studi volti a stabilire il potenziale genotossico sono risultati negativi (test di Ames, test della timidina chinasi (TK), test del micronucleo *in vivo* aberrazioni cromosomiche nelle cellule CHO e saggio Comet su campioni vescicali di uno studio di tolleranza locale sui cani con attivazione a luce blu).

E' stata studiata la tossicità riproduttiva in ratti e conigli. L'incidenza della mortalità fetto-embriionale, il peso fetale e le anomalie e varianti fetali, inclusi i parametri di ossificazione scheletrica non hanno dimostrato alcun effetto palese del trattamento. Nei ratti non ci sono stati effetti sulla fertilità femminile e sullo sviluppo precoce dell'embrione.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con esaminolevulinato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: Nessuno

Solvente:

Disodio fosfato diidrato

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Acido cloridrico

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo la diluizione con il solvente, la soluzione è chimicamente e fisicamente stabile per 2 ore se conservata a temperature comprese tra 2°C e 8°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione dopo l'apertura e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 2 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere Paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione contiene un flaconcino di polvere da 10 mL, di tipo I, in vetro incolore, con tappo in gomma di butile e una siringa da 50 mL di copolimero di olefine cicliche con guarnizione del pistone (gomma bromobutilica) e stantuffo, contenente solvente.

Confezioni disponibili:

- Confezione contenente 1 flaconcino di polvere e una siringa pre-riempita di solvente, con o senza un dispositivo di trasferimento "Mini-Spike"

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna speciale precauzione per lo smaltimento.

L'esaminolevulinato può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.

Istruzioni per la manipolazione da parte del farmacista o altro operatore sanitario:
Tutte le fasi della procedura devono essere eseguite con strumenti sterili e in condizioni asettiche.
Una breve descrizione della procedura di ricostituzione è riportata qui di seguito. Per la descrizione dettagliata vedere la sezione "Istruzioni per la manipolazione" del Foglio Illustrativo.

1. Usando la siringa pre-riempita da 50mL, iniettare circa 10 mL del solvente nel flaconcino di polvere di Hexvix. Il flacone deve essere riempito per $\frac{3}{4}$.
2. Senza togliere la siringa dal flaconcino, tenere saldamente il flaconcino di polvere e la siringa e agitare con delicatezza per assicurare la dissoluzione completa.
3. Prelevare tutta la soluzione disciolta dal flaconcino di polvere nella siringa.
4. Scollegare il flacone vuoto dalla siringa e eliminare il flacone.
5. Agitare con delicatezza il contenuto della siringa.
6. Hexvix è ora ricostituito e pronto per l'uso. L'aspetto della soluzione ricostituita è da limpido a lievemente opalescente e varia da incolore a giallo pallido.

SOLO PER USO SINGOLO. ELIMINARE IL PRODOTTO INUTILIZZATO

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Photocure ASA
Hoffsveien 4
NO-0275 Oslo
Norvegia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037598036 - "85 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE ENDOVESCICALE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML POLVERE E 1 SIRINGA PRERIEPITA DA 50 ML SOLVENTE CON DISPOSITIVO MINI-SPIKE

037598048 - "85 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE ENDOVESCICALE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML POLVERE E 1 SIRINGA PRERIEPITA DA 50 ML SOLVENTE SENZA DISPOSITIVO MINI-SPIKE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

4 Giugno 2007/10 Settembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO