

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hexvix 85 mg polvo y disolvente para solución intravesical

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 85 mg de hexaminolevulinato (en forma de clorhidrato de hexaminolevulinato).

Tras su reconstitución en 50 ml de disolvente, 1 ml de solución contiene 1,7 mg de hexaminolevulinato, lo que corresponde a 8 mmol/l de solución de hexaminolevulinato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución intravesical.

Polvo: de blanco a blancuzco o amarillo pálido

Disolvente: solución clara e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

La cistoscopia de fluorescencia con luz azul de Hexvix está indicada como complemento a la cistoscopia con luz blanca estándar para contribuir al diagnóstico y manejo del cáncer de vejiga en pacientes con conocida o elevada sospecha de cáncer de vejiga. Ver 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

La cistoscopia con Hexvix sólo debe ser llevada a cabo por profesionales del sector sanitario específicamente entrenados en la realización de la cistoscopia con Hexvix. Se debe vaciar la vejiga antes de la instilación.

Adultos (incluidos ancianos):

Instilar en la vejiga, a través de un catéter, 50 ml de la solución de 8 mmol/l de Hexvix (ver sección 6.6). El paciente debe retener el líquido en la vejiga durante aproximadamente 60 minutos.

Una vez evacuada la vejiga, la exploración cistoscópica con luz azul debe comenzar en un plazo máximo de aproximadamente 60 minutos. El examen cistoscópico no debe realizarse más de 3 horas después de que se haya instilado Hexvix en la vejiga.

Asimismo, si el tiempo de retención en la vejiga es considerablemente inferior a una hora, el examen no debe iniciarse antes de 60 minutos. No se ha identificado ningún tiempo de retención mínimo que haga que el examen no sea informativo.

Para la óptima visualización se recomienda examinar y mapear la vejiga entera bajo luz blanca y bajo luz azul antes de iniciar cualquier proceso quirúrgico. Normalmente se debería utilizar luz blanca para tomar las biopsias de todas las lesiones localizadas y debe verificarse la resección completa, cambiando a luz azul.

Se debe emplear únicamente material cistoscópico que ostente la marca CE, equipado con los filtros necesarios para permitir el uso tanto de cistoscopia estándar con luz blanca como de cistoscopia de fluorescencia con luz azul (longitud de onda: 380 - 450 nm).

Las dosis de luz administradas durante la cistoscopia son variables. Las dosis habituales (de luz blanca y de luz azul) oscilan entre 180 y 360 J a una intensidad de 0,25 mW/cm².

Niños y adolescentes:

No existe experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de hipersensibilidad que incluye reacciones anafilácticas/anafilactoides graves (ver sección 4.8). Debe disponerse de instalaciones avanzadas para el soporte de la vida.

La experiencia post-comercialización con el uso repetido de Hexvix no indica que represente un riesgo cuando se usa en el seguimiento en pacientes con cáncer de vejiga, sin embargo, no se han realizado estudios específicos.

El hexaminolevulinato no debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de inflamación vesical, como, p.ej., después de la administración de terapia con BCG o en casos de leucocituria moderada o intensa. Se debe descartar la presencia de una inflamación vesical extensa mediante cistoscopia antes de la administración del producto. La inflamación puede dar lugar a un aumento de la producción de porfirinas y a un mayor riesgo de toxicidad local como consecuencia de la iluminación, así como a una falsa fluorescencia.

Si se constata la presencia de una inflamación vesical extensa durante la exploración con luz blanca, se debe evitar la exploración con luz azul.

En los pacientes que hayan sido sometidos recientemente a procedimientos quirúrgicos vesicales existe un riesgo aumentado de falsa fluorescencia en la zona de resección.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción específicos con hexaminolevulinato.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de hexaminolevulinato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Hexvix durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si hexaminolevulinato/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Hexvix.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos en la fertilidad femenina (ver sección 5.3). La fertilidad masculina no ha sido investigada en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de naturaleza transitoria y de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas, obtenidas de los ensayos clínicos fueron espasmo vesical, referido por el 2,4% de los pacientes, disuria en un 1,8%, dolor vesical, referido por el 1,7% de los pacientes, y hematuria en un 1,7% de los pacientes. Las reacciones adversas que se observaron eran previsibles conforme a la experiencia obtenida con el uso previo de la cistoscopia estándar y la resección transuretral de la vejiga (RTUV).

La tabla siguiente incluye las reacciones adversas de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se clasifican por Sistema Órgano Clase y por frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Órgano Clase (MedDRA)	Frecuencia	Reacción
-------------------------------	------------	----------

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Cistitis, sepsis, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Aumento del recuento leucocitario, anemia.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Shock anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Gota
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, estreñimiento diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de los niveles de bilirrubina, elevación de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exantema
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Espasmo vesical, dolor vesical, disuria, retención urinaria, hematuria,
	Poco frecuentes	Dolor uretral, polaquiuria, urgencia de micción, trastorno del tracto urinario
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Balanitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Dolor tras la realización del procedimiento
	Poco frecuentes	Fiebre post-operación

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

No se han comunicado reacciones adversas en relación con tiempos de instilación prolongados que superaban los 180 minutos (tres veces el tiempo de instilación recomendado) y que en un caso alcanzaban los 343 minutos. No se han comunicado reacciones adversas en los estudios de búsqueda de dosis en los que la concentración de hexaminolevulinato utilizada era el doble de la recomendada.

No existe experiencia con el uso de grados de intensidad de luz mayores de los recomendados ni de exposición prolongada a la luz.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente diagnóstico; código ATC: V04CX

En estudios *in vitro* con hexaminolevulinato se ha observado que tras la exposición a hexaminolevulinato se produce un considerable aumento de fluorescencia emitida por porfirinas en el urotelio maligno.

En seres humanos, se ha demostrado que con Hexvix el grado de acumulación de porfirinas en las lesiones es mayor que en el urotelio vesical normal. Tras la instilación de Hexvix durante una hora y la subsiguiente iluminación con luz azul, los tumores se pueden visualizar fácilmente gracias a la fluorescencia.

En los estudios clínicos realizados con Hexvix participaron 1072 pacientes evaluables con cáncer de vejiga conocido o alta sospecha del mismo, que fueron sometidos a cistoscopia con luz blanca seguida de cistoscopia con luz azul y toma de biopsias.

En los estudios clínicos, los pacientes tenían un cáncer de vejiga conocido o sospechado de acuerdo con los resultados de una cistoscopia o de una citología urinaria positiva.

En estudios en pacientes con aumento del riesgo de CIS, se detectó un número significativamente mayor de CIS y de lesiones papilares tras la realización de cistoscopias con luz azul que de cistoscopias estándar con luz blanca. La tasa de detección del CIS fue del 49,5% en el caso de la cistoscopia estándar con luz blanca y del 95,0% en el caso de la cistoscopia con luz azul; la tasa de detección de lesiones papilares osciló entre el 85,4% y el 94,3% en el caso de la cistoscopia con luz blanca y entre el 90,6% y el 100% en el de la cistoscopia con luz azul.

Uno de los estudios anteriores se diseñó para investigar la influencia del tratamiento de los pacientes conforme a las Recomendaciones de la Asociación Europea de Urología para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial. En el 17% de los pacientes, los hallazgos resultantes de la cistoscopia con luz azul llevaron a la realización de una terapia más completa y en el 5,5% de los pacientes se identificó una terapia menos completa usando únicamente cistoscopia con luz azul. El motivo para la realización de una terapia más completa fue la mejor detección tumoral en comparación con la cistoscopia estándar, que permitió la detección de más lesiones pTa (20% de los pacientes), más lesiones de CIS (14%) y más lesiones pT1 (11%), detectadas únicamente mediante la cistoscopia con Hexvix.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, comparativo sólo con luz blanca en pacientes con tumores papilares y con riesgo incrementado de recurrencia. Una comparación en que se emplearon ambos tipos de luz con cada paciente, demostró que un total del 16,4% (47/286) de los pacientes con lesiones pTa/pT1 presentaban una cantidad adicional de lesiones detectadas sólo con cistoscopia de luz azul de Hexvix. Los pacientes con lesiones pTa/pT1 se monitorizaron durante 9 meses después de la cistoscopia y el porcentaje de pacientes con recurrencia fue de forma estadísticamente significativa inferior en el grupo de Hexvix (47%, 128/271) que en el grupo de cistoscopia sólo con luz blanca (56,1%, 157/280), en la población ITT, en que todos los pacientes con falta de datos se asumió que presentaban recurrencia. El número de pacientes con falta de datos en el estudio fue demasiado elevado (56/128 y 59/157, en los grupos Hexvix y control, respectivamente) para que la diferencia pudiera considerarse estadísticamente robusta ($p=0,03-0,06$

dependiendo de cómo se manejen los datos no disponibles). Se obtuvo información de seguimiento adicional para el 86% de los participantes. La mediana de seguimiento en el grupo de luz blanca y el grupo de Hexvix fue de 53 y 55 meses, respectivamente. Los pacientes en el grupo de Hexvix presentaron una mediana de 7 meses más de supervivencia libre de recurrencia (16 meses en el grupo de Hexvix respecto a 9 meses en el grupo de luz blanca, $p=0,04-0,06$, dependiendo de cómo se manejen los datos no disponibles y las muertes).

La tasa global de detección de lesiones falsamente positivas aumentó tras la realización de la cistoscopia con luz azul, con un 17,3% para la cistoscopia con luz blanca y un 21,9 % para la cistoscopia con luz azul.

Mecanismo de acción:

Tras la instilación intravesical de hexaminolevulinato, se produce una acumulación intracelular de porfirinas en las lesiones de la pared vesical. Las porfirinas intracelulares (incluida la PpIX) son compuestos fotoactivos y fluorescentes que emiten luz roja en respuesta a la excitación con luz azul. Como consecuencia, las lesiones premalignas y malignas brillarán en color rojo sobre un fondo azul. En caso de inflamación puede producirse una falsa fluorescencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En estudios de autorradiografía realizados *in vivo* con ratas se han observado concentraciones elevadas de hexaminolevulinato en la pared de la vejiga tras su administración intravesical.

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad sistémica de la radiactividad total tras la instilación intravesical de hexaminolevulinato marcado radiactivamente fue de aproximadamente un 5-10%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados con ratas y perros no han indicado la existencia de ningún tipo de riesgo de toxicidad sistémica.

Se han llevado a cabo estudios de tolerancia intravesical de siete días, sin exposición lumínica, en ratas y perros. En el estudio realizado con ratas se observaron casos de leucocitosis, lo que sugiere que el hexaminolevulinato podría tener actividad proinflamatoria. También se constataron casos de azotemia, coloración roja de la orina y pérdida de peso. En perros tratados con hexaminolevulinato se observó un incremento muy ligero de la incidencia y la gravedad de la hiperplasia de células transicionales y de basofilia en el epitelio urinario.

En un ensayo realizado con ratones en el que se examinaron los ganglios linfáticos locales, se observó que el hexaminolevulinato puede causar sensibilización cutánea.

El potencial genotóxico se ha investigado *in vitro* en células procariotas y eucariotas, tanto en presencia como en ausencia de iluminación inductora de fotoactivación, e *in vivo*. Todos los estudios sobre potencial genotóxico dieron resultados negativos (prueba de Ames, ensayo de determinación de la timidina quinasa, modelo de células con micronúcleos *in vivo*, aberraciones cromosómicas en células CHO y ensayo Comet con muestras vesicales de un estudio de tolerancia local con activación con luz azul realizado en perros).

La toxicidad reproductiva se ha investigado en ratas y conejos. Las incidencias de mortalidad embrio-fetal, pesos fetales, y las anomalías y variantes fetales, incluyendo parámetros de osificación esquelética no

indicaron ningún efecto obvio del tratamiento. No hubo efectos sobre la fertilidad en hembras y en el desarrollo embrionario inicial cuando se investigó en ratas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con hexaminolevulinato.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Ninguno

Disolvente:

Fosfato disódico dihidratado

Dihidrogenofosfato de potasio

Cloruro sódico

Ácido clorhídrico

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

4 años

Después de la dilución en el disolvente: se ha demostrado que la solución conserva su estabilidad química y física durante un periodo de 2 horas a 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debería utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 2 horas a 2-8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con un vial de vidrio incoloro tipo I de 10 ml con tapón de goma de butilo que contiene polvo una jeringa de copolímero de olefina cíclica de 50 ml con tapón del émbolo (goma de bromobutilo) y varilla del émbolo, que contiene disolvente.

Tamaño de los envases:

Envase que contiene 1 vial de polvo y una jeringa precargada con disolvente, con o sin dispositivo de transferencia Mini-Spike.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

El hexaminolevulinato puede causar sensibilización a través del contacto con la piel.

Instrucciones de manipulación para el farmacéutico u otros profesionales sanitarios:

Todos los pasos se deben realizar con material estéril y en condiciones de asepsia. A continuación, se proporciona una breve descripción del proceso de reconstitución. Para una descripción detallada, ver la sección del prospecto “Instrucciones de manipulación”.

1. Utilizando la jeringa precargada, inyectar en el vial que contiene el polvo Hexvix unos 10 ml del disolvente. El vial debe quedar a $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad.
2. Sin sacar la jeringa del vial, sostener firmemente el vial de polvo y la jeringa y agitar suavemente a fin de garantizar una disolución completa.
3. Extraer toda la solución disuelta del vial de polvo a la jeringa.
4. Separar el vial vacío de la jeringa y desechar el vial.
5. Mezclar suavemente el contenido de la jeringa.
6. Hexvix está ahora reconstituido y listo para usar. El aspecto de la solución reconstituida es de claro a ligeramente opalescente, y de incoloro a amarillo pálido.

Para un solo uso. Se debe desechar todo resto de producto sobrante.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Photocure ASA
Hoffsveien 4
NO-0275 Oslo,
Noruega

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66925

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 julio 2005

Fecha de la última revalidación: 17 septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10 octubre 2018