**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hexvix 85 mg, κόνις και διαλύτης για διάλυμα για ενδοκυστική χρήση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 85 mg σκόνης εξαμινο-λεβουλινικού οξέος που αντιστοιχεί σε 100 mg υδροχλωρικού εξαμινο-λεβουλινικού οξέος.

Μετά την ανασύσταση σε 50 ml διαλύτη, το 1 ml του διαλύματος περιέχει 1,7 mg εξαμινο-λεβουλινικού οξέος που αντιστοιχεί σε 8 mmol/l διαλύματος εξαμινο- λεβουλινικού οξέος.

 Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

 Κόνις και διαλύτης για διάλυμα για ενδοκυστική χρήση.

 Κόνις: λευκή έως σχεδόν λευκή ή υποκίτρινη

 Διαλυτής: διαυγές, άχρωμο διάλυμα

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για διαγνωστική χρήση.

Η φθορίζουσα κυστεοσκόπηση Hexvix με μπλε φως ενδείκνυται ως συμπληρωματική της βασικής κυστεοσκόπησης λευκού φωτός ώστε να συμβάλλει στη διάγνωση και τη διαχείριση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε ασθενείς με γνωστό ή υψηλή πιθανότητα για καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Βλέπε παράγραφο 5.1.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η κυστεοσκόπηση με Hexvix πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό που έχει ειδικά εκπαιδευτεί στην κυστεοσκόπηση με Hexvix. Η κύστη πρέπει να κενωθεί πριν την έγχυση.

**Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων):**

50 ml του 8 mmol/l ανασυσταθέντος διαλύματος (βλέπε παράγραφο 6.6) εγχέονται στην ουροδόχο κύστη μέσω ενός καθετήρα. Ο ασθενής πρέπει να κρατήσει το υγρό για περίπου 60 λεπτά.

Μετά την κένωση της κύστης, η κυστεοσκοπική εξέταση με φθορισμό μπλε φωτός πρέπει να γίνει εντός περίπου 60 λεπτών. Η κυστεοσκοπική εξέταση δεν θα πρέπει να εκτελείται περισσότερο από 3 ώρες μετά την έγχυση του Hexvix μέσα στην κύστη.

Επίσης, αν ο χρόνος διατήρησης στην κύστη είναι σημαντικά μικρότερος από μία ώρα, η εξέταση θα πρέπει να αρχίσει το νωρίτερο μετά από 60 λεπτά. Δεν έχει προσδιοριστεί ελάχιστος χρόνος διατήρησης για τον οποίο η εξέταση δεν παρέχει πληροφορίες.

Για βέλτιστη απεικόνιση συνιστάται να εξετάζεται και να χαρτογραφείται ολόκληρη η κύστη με τη χρήση τόσο λευκού όσο και μπλε φωτός πριν από την έναρξη κάθε χειρουργικής πράξης. Οι βιοψίες όλων των χαρτογραφημένων αλλοιώσεων θα πρέπει κανονικά να λαμβάνονται κάτω από λευκό φως και η πλήρης εκτομή θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μετάβαση σε μπλε φως.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κυστεοσκοπικός εξοπλισμός με σήμανση CE, ο οποίος θα διαθέτει τα απαραίτητα φίλτρα ώστε να επιτρέπει τόσο την κυστεοσκόπηση με λευκό φως, όσο και την κυστεοσκόπηση με φθορισμό μπλε φωτός (μήκος κύματος 380–450 nm).

Η δοσολογία φωτός που δίδεται κατά τη κυστεοσκόπηση ποικίλει. Η συνήθης ολική δόση φωτός (λευκού και φθορισμού μπλε φωτός) κυμαίνεται μεταξύ 180 και 360 J σε ένταση 0.25mW/cm2.

# Παιδιά και έφηβοι:

Δεν υπάρχει εμπειρία από χρήση σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Πορφυρία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πρέπει πάντοτε να λαμβάνουμε υπόψη την πιθανότητα υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Εξειδικευμένος εξοπλισμός για την υποστήριξη ζωής πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμος.

H εμπειρία με επαναλαμβανόμενη χρήση του Hexvix μετά την κυκλοφορία του στην αγορά δεν δείχνει ότι υπάρχει κάποιος κίνδυνος όταν χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, ωστόσο δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες.

Το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για φλεγμονή της ουροδόχου κύστης όπως μετά από θεραπεία με BCG, ή σοβαρή ή μέτρια πυοσφαιρινουρία. Διάχυτη φλεγμονή της κύστης θα πρέπει να αποκλείεται πριν την χορήγηση του προϊόντος. Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της πορφυρίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας στο πεδίο του φωτός και ψευδή φθορισμό.

Εάν μία εκτεταμένη φλεγμονή γίνει αντιληπτή κατά τον έλεγχο με τον λευκό φως τότε πρέπει να αποφεύγεται έλεγχος με μπλε φως.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λανθασμένου φθορισμού στην περιοχή της τομής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση στην ουροδόχο κύστη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του εξαμινο-λεβουλινικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Hexvix κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο αν το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hexvix.

Γονιμότητα
Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν επιδράσεις στη γονιμότητα των γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ανδρική γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί ήταν παροδικές και ήπιες ή μέτριας έντασης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες ήταν ο σπασμός της ουροδόχου κύστης στο 2,4% των ασθενών, δυσουρία στο 1,8%, πόνος στην ουροδόχο κύστη στο 1,7% και αιματουρία στο 1,7% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αναμενόμενες, με βάση την υπάρχουσα εμπειρία από την κλασική κυστεοσκόπηση και των τεχνικών της διουρηθρικής εκτομής εκ της ουροδόχου κύστης (TURB).

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και άλλες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά ανατομικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού ακολουθώντας την παρακάτω αναλογία:

Πολύ συχνές: (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10), μη συχνές (>1/1,000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10,000 έως <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα (MedDRA)** | **Συχνότητα\*** | **Συμβάν** |
| Μολύνσεις και λοιμώξεις | Μη Συχνές | Κυστίτιδα, σήψη, ουρολοίμωξη |
| Αιματολογικές και λεμφικές διαταραχές | Μη Συχνές | Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, αναιμία |
| Ανοσοποιητικό σύστημα | Άγνωστες  | Αναφυλακτοειδές σοκ |
| Διαταραχές στο μεταβολισμό και τη διατροφή | Άγνωστες  | Ουρική αρθρίτιδα |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Μη Συχνές | Αϋπνία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Κεφαλαλγία |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Συχνές | Ναυτία, εμετός, δυσκοιλιότητα, διάρροια |
| Ηπατικές διαταραχές  | Μη Συχνές | Αύξηση χολερεθρίνης ορού, αύξηση ηπατικών ενζύμων |
| Δερματικές και υποδόριες διαταραχές  | Μη Συχνές | Εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μη Συχνές | Πόνος στην πλάτη |
| Διαταραχές των νεφρών και της ουροδόχου κύστης  | Συχνές  | Σπασμός ουροδόχου κύστης,, πόνος της ουροδόχου κύστης, δυσουρία, κατακράτηση ούρων, αιματουρία |
| Μη Συχνές | Πόνος στην ουρήθρα, συχνουρία, έπειξη για ούρηση, διαταραχές του ουροποιητικού |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Μη Συχνές | Βαλανίτιδα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | Συχνές | Πυρεξία |
| Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Συχνές | Πόνος μετά την ιατρική πράξη |
| Μη Συχνές | Μετεγχειρητικός πυρετός |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ:+30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, 1475 Λευκωσία. Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

**4.9** **Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες για παρατεταμένους χρόνους έγχυσης που υπερέβαιναν τα 180 λεπτά (3πλάσιος χρόνος έγχυσης από το συνιστώμενο), σε μία περίπτωση 343 λεπτά. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες προσδιορισμού δόσης όπου χρησιμοποιήθηκε η διπλάσια συγκέντρωση εξαμινο-λεβουλινικού οξέος από τη συνιστώμενη.

Δεν υπάρχει εμπειρία από υψηλότερη ένταση φωτός από τη συνιστώμενη ή από παρατεταμένη έκθεση στην ακτινοβολία φωτός.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι διαγνωστικοί παράγοντες, κωδικός ATC: V04CX

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει σημαντική αύξηση στο φθορισμό της πορφυρίνης σε κακοήθες ουροθήλιο μετά από έκθεση σε εξαμινο-λεβουλινικό οξύ.

Σε ανθρώπους, έχει καταδειχθεί με το Hexvix υψηλότερος βαθμός συγκέντρωσης πορφυρινών σε περιοχές με βλάβες σε σύγκριση με το φυσιολογικό ουροθήλιο. Μετά από την έγχυση του ανασυσταμένου διαλύματος για 1 ώρα και την ακόλουθη έκθεση σε ακτινοβολία φθορισμού μπλε φωτός, οι όγκοι είναι άμεσα ορατοί με φθορισμό.

Κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν Hexvix και συμπεριλάμβαναν 1.072 ασθενείς με γνωστό καρκίνο της κύστης ή με μεγάλη πιθανότητα καρκίνου της κύστης, οι οποίοι υποβληθήκαν σε κυστεοσκόπηση με λευκό φως και ακολούθησε κυστεοσκόπηση με μπλε φθορισμό και βιοψία.

Στις κλινικές μελέτες οι ασθενείς είχαν γνωστό ή ύποπτο καρκίνο της κύστης από κυστεοσκόπηση ή θετική κυτταρολογική των ούρων.

Σε μελέτες σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για CIS (Carcinoma In Situ), σημαντικά περισσότερες CIS και θηλωματώδεις αλλοιώσεις ανακαλύφθηκαν μετά την κυστεοσκόπηση με μπλε φως σε σύγκριση με τον συνήθη λευκό φως. Το ποσοστό ανακάλυψης για CIS με κυστεοσκόπηση λευκού φωτός ήταν 49.5% ενώ στην κυστεοσκόπηση με το μπλε φως 95.0% και το ποσοστό ανακάλυψης για θηλωματώδεις αλλοιώσεις κυμαίνεται μεταξύ 85.4% και 94.3% για το λευκό φως και μεταξύ 90.6% και 100 % για την κυστεοσκόπηση με το μπλε φως.

Μια από τις παραπάνω μελέτες σχεδιάστηκε για να ερευνήσει την επίδραση της διαχείρισης του ασθενούς σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας στην θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστης. Στο 17% των ασθενών, τα ευρήματα μετά την κυστεοσκόπηση με μπλε φθορισμό οδήγησαν σε πιο πλήρη θεραπεία και στο 5.5% των ασθενών σε λιγότερο πλήρη θεραπεία με την χρήση μόνο του μπλε φθορισμού στην κυστεοσκόπηση. Αιτία για πιο πλήρη θεραπεία αποτέλεσε η βελτιωμένη την ανίχνευση του όγκου σε σύγκριση με την κλασική κυστεοσκόπηση και συμπεριελάμβανε περισσότερες pTa αλλοιώσεις (20% των ασθενών), περισσότερες CIS αλλοιώσεις (14%), και περσότερες pT1 αλλοιώσεις (11% ) οι οποίες ανιχνεύθηκαν μόνον στην κυστεοσκόπηση με Hexvix.

Μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη ως προς το λευκό φως διεξήχθη σε ασθενείς με θηλώδεις όγκους και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Μία σύγκριση μεταξύ των ασθενών έδειξε ότι το 16,4% (47/286) των ασθενών με αλλοιώσεις pTa/pT1 είχαν επιπρόσθετες τέτοιες αλλοιώσεις οι οποίες ανιχνεύθηκαν μόνο με κυστεοσκόπηση μπλε φωτός με Hexvix. Οι ασθενείς με αλλοιώσεις pTa/pT1 παρακολουθήθηκαν για 9 μήνες μετά την κυστεοσκόπηση και το ποσοστό των ασθενών με υποτροπή ήταν χαμηλότερο στην ομάδα Hexvix (47%, 128/271) από ό,τι στην ομάδα κυστεοσκόπησης μόνο λευκού φωτός (56,1%, 157/280) στον πληθυσμό ΙΤΤ, όπου όλοι οι ασθενείς με ελλιπή στοιχεία θεωρήθηκε ότι είχαν υποτροπή.

Ο αριθμός των ασθενών με ελλιπή στοιχεία στη μελέτη ήταν πολύ υψηλός (56/128 και 59/157, στις ομάδες Hexvix και ελέγχου αντιστοίχως) ώστε η διαφορά να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντική (p = 0,03 - 0,06 ανάλογα με τους τρόπους χειρισμού των ελλιπών στοιχείων).

Περαιτέρω πληροφορίες παρακολούθησης λήφθηκαν για το 86% των συμμετεχόντων. Η διάμεση παρακολούθηση στις ομάδες λευκού φωτός και Hexvix ήταν 53 και 55 μήνες αντίστοιχα. Οι ασθενείς στην ομάδα Hexvix είχαν ένα μεγαλύτερο διάμεσο διάστημα 7 μηνών ως την υποτροπή (16 μήνες στην ομάδα Hexvix έναντι 9 μήνες στην ομάδα του λευκού φωτός, p=0.04-0.06 ανάλογα με το χειρισμό των ελλιπών στοιχείων και των θανάτων).

Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης ψευδώς θετικών αλλοιώσεων αυξήθηκε μετά την κυστεοσκόπηση με μπλε φως, 17,3% για την κυστεοσκόπηση με λευκό φως και 21,9% για την κυστεοσκόπηση με το μπλε φως.

Μηχανισμός Δράσης:

Μετά την ενδοκυστική έγχυση του εξαμινο-λεβουλινικού οξέος, οι πορφυρίνες συγκεντρώνονται ενδοκυτταρικά στις βλάβες που υπάρχουν στα τοιχώματα της ουροδόχου κύστης. Οι ενδοκυττάριες πορφυρίνες (συμπεριλαμβανομένης της PpIX) είναι φωτοδραστικές, φθορίζουσες ουσίες που εκπέμπουν ερυθρό φως υπό διέγερση με ακτινοβολία μπλε φθορισμού. Συνεπώς, οι προκαρκινικές και οι καρκινικές βλάβες θα ακτινοβολούν ερυθρά σε μπλε υπόβαθρο. Ψευδής φθορισμός μπορεί να παρατηρηθεί σε φλεγμονή.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

 *In viv*o μελέτες αυτοραδιογραφίας σε αρουραίους μετά από ενδοκυστική χορήγηση έδειξαν υψηλές συγκεντρώσεις εξαμινο-λεβουλινικού οξέος στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης.

Μετά από ενδοκυστική έγχυση ραδιοσεσημασμένης εξαμινο-λεβουλινικού οξέος σε υγιείς εθελοντές, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της συνολικής ραδιενέργειας ήταν περίπου 5-10%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες σε αρουραίους και σκύλους δεν έδειξαν κίνδυνο για συστηματική τοξικότητα.

Σε αρουραίους και σκυλιά πραγματοποιήθηκαν μελέτες ενδοκυστικής ανεκτικότητας διάρκειας επτά ημερών χωρίς έκθεση σε φως. Η μελέτη σε αρουραίους έδειξε περιπτώσεις λευκοκυττάρωσης που υποδήλωνε μια προ-φλεγμονώδη δράση του εξαμινο-λεβουλινικού οξέος. Παρατηρήθηκαν επίσης περιπτώσεις αζωθαιμίας ερυθράς χρώσεως των ούρων και απώλειας βάρους. Σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκε το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ παρουσίασαν μια οριακή αύξηση της συχνότητας και της σοβαρότητας παροδικής κυτταρικής υπερπλασίας και βασεοφιλίας του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης.

Η τοπική δοκιμασία λεμφαδένων σε ποντίκια έδειξε ότι το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση του δέρματος.

Η πιθανότητα για γονοτοξικότητα διερευνήθηκε *in vitro* σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα, παρουσία και απουσία φωτοενεργοποιητικής ακτινοβολίας και *in vivo*. Όλες οι μελέτες για πιθανή πρόκληση γονοτοξικότητας ήταν αρνητικές (έλεγχος Ames, προσδιορισμός TK, *in vivo* μικροπυρηνικό κυτταρικό μοντέλο, χρωμοσωμικές εκτροπές σε CHO κύτταρα και προσδιορισμός Comet σε δείγματα ουροδόχου κύστης σκύλου από μελέτη τοπικής ανεκτικότητας με διέγερση με μπλε φως).

Αναπαραγωγική τοξικότητα έχει ερευνηθεί σε αρουραίους και κουνέλια. Οι επιπτώσεις στην εμβρυϊκή θνησιμότητα, το σωματικό βάρος του εμβρύου, καθώς και στις ανωμαλίες και τις παραλλαγές του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών παραμέτρων οστεοποίησης δεν έδειξαν καμία προφανή επίδραση της θεραπείας. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των γυναικών και στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη, κατά τη διερεύνηση σε αρουραίους.

Δεν έχουν γίνει μελέτες καρκινογένεσης με εξαμινο-λεβουλινικό οξύ.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

**Κόνις:**

Δεν υπάρχουν

**Διαλύτης για το Hexvix:**

 Φωσφορικό Νάτριο

 Διφωσφορικό Κάλιο

Χλωριούχο Νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ

Υδροξείδιο του Νατρίου

Ενέσιμο ύδωρ

1. **Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά την διάλυσή του η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος είναι ασφαλής για 2 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C-8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, o χρόνος που μεσολαβεί και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 2 ώρες σε θερμοκρασία 2-8o C .

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Διάλυμα (μετά την ανασύσταση): (βλέπε παράγραφο 6.3)

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία του ενός τύπου Ι άχρωμου γυάλινου φιαλιδίου των 10 ml με πώμα από ελαστικό βουτύλιο που περιέχει κόνιν και ένα φιαλίδιο πολυπροπυλενίου των 50 ml που περιέχει διαλύτη.

**6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί**

 Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις για την απόρριψη.

Το εξαμινο-λεβουλινικό οξύ μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση κατά την επαφή με το δέρμα.

Οδηγίες χειρισμού για το φαρμακοποιό ή άλλους επαγγελματίες υγείας:

Όλα τα βήματα πρέπει να εκτελούνται με αποστειρωμένο εξοπλισμό και υπό άσηπτες συνθήκες.

1. Αναρροφήστε 50,0 ml του διαλύτη για το Hexvix μέσα σε μία αποστειρωμένη σύριγγα 50 ml.
2. Ενέστε περίπου 10 ml από αυτό τον διαλύτη στο φιαλίδιο με την κόνιν του Hexvix.
3. Χωρίς να αποσύρετε τη βελόνα από το φιαλίδιο, κρατήστε το φιαλίδιο της κόνεως και τη σύριγγα με σταθερή λαβή και ανακινήστε ήπια ώστε να βεβαιωθείτε ότι θα διαλυθεί πλήρως.
4. Αναρροφήστε όλο το διάλυμα από το φιαλίδιο κόνεως πίσω στη σύριγγα.
5. Το Hexvix είναι τώρα ανασυσταθέν και έτοιμο για χρήση. Η εμφάνιση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι διαυγής έως ελαφρώς οπάλινη και άχρωμη έως υποκίτρινη.

 Μόνο για μια χρήση. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου προϊόντος πρέπει να απορρίπτεται.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

 **ΕΛΛΑΔΑ – ΚΥΠΡΟΣ**

**IPSEN ΕΠΕ**

**Αγ. Δημητρίου 63, Άλιμος,**

**174 56, Αθήνα, Ελλάδα.**

**Τηλ. +30-210-9858930**

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΕΛΛΑΔΑ : 11786

 ΚΥΠΡΟΣ : 19760

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

 Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Σεπτεμβρίου 2004.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

 ΕΛΛΑΔΑ : 4/7/2016

 ΚΥΠΡΟΣ : 4/4/2014