

PRODUCT MONOGRAPH
INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

Pr **CYSVIEW®**

Hexaminolevulinate hydrochloride for intravesical solution

Powder for Solution (kit), 100 mg/vial, Intravesical

Kit for the preparation of intravesical solution

Other diagnostic agents

Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Norway

Imported by: Innomar Strategies Inc.
3470 Superior Court,
Oakville, ON L6L 0C4

Date of Initial Authorization:
JAN 23, 2015

Date of Revision:
MAR 21, 2024

Submission Control Number: 273436

RECENT MAJOR LABEL CHANGES

1 <u>INDICATIONS</u>	03/2024
4 <u>DOSAGE AND ADMINISTRATION</u>	03/2024

TABLE OF CONTENTS

Sections or subsections that are not applicable at the time of authorization are not listed.

RECENT MAJOR LABEL CHANGES	2
TABLE OF CONTENTS	2
PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pediatrics.....	4
1.2 Geriatrics	4
2 CONTRAINDICATIONS.....	4
3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX	4
4 DOSAGE AND ADMINISTRATION.....	4
4.1 Dosing Considerations	4
4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment	4
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	8
4.5 Missed Dose.....	9
5 OVERDOSAGE.....	9
6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING	9
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	10
7.1 Special Populations	11
7.1.1 Pregnant Women.....	11
7.1.2 Breast-feeding.....	12
7.1.3 Pediatrics.....	12
7.1.4 Geriatrics.....	12
8 ADVERSE REACTIONS.....	12
8.1 Adverse Reaction Overview	12
8.2 Clinical Trial Adverse Reactions	12
8.3 Less Common Clinical Trial Adverse Reactions	13

8.4	Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data.....	14
8.5	Post-Market Adverse Reactions.....	14
9	DRUG INTERACTIONS	15
9.4	Drug-Drug Interactions	15
9.5	Drug-Food Interactions	15
9.6	Drug-Herb Interactions	15
9.7	Drug-Laboratory Test Interactions.....	15
10	CLINICAL PHARMACOLOGY.....	15
10.1	Mechanism of Action	15
10.2	Pharmacodynamics.....	15
10.3	Pharmacokinetics.....	16
11	STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL.....	16
12	SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS.....	17
	PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	18
13	PHARMACEUTICAL INFORMATION	18
14	CLINICAL TRIALS	18
14.1	Clinical Trials by Indication	18
15	MICROBIOLOGY	20
16	NON-CLINICAL TOXICOLOGY.....	20
	PATIENT MEDICATION INFORMATION	23

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS

CYSVIEW (hexaminolevulinate hydrochloride) is indicated for:

As an adjunct to white-light cystoscopy in the diagnosis and follow up of non-muscle invasive bladder cancer, including carcinoma in situ (CIS), in patients with known or suspected bladder cancer to increase tumor detection.

Only approved cystoscopic equipment should be used, equipped with necessary filters to allow both white-light cystoscopy (WLC) and blue-light (wavelength 360–450nm) fluorescence cystoscopy (BLC). Training in blue-light cystoscopy with an approved Photodynamic Diagnosis (PDD) System is essential prior to the use of Cysview.

1.1 Pediatrics

Pediatrics: No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

1.2 Geriatrics

Geriatrics (≥ 65 years of age): Evidence from clinical studies suggests that there are no overall differences in safety and efficacy between patients aged 65 years and older and younger patients.

2 CONTRAINDICATIONS

- Cysview is contraindicated in patients with porphyria. See 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- Cysview is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see 6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING.

3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX

Serious Warnings and Precautions

Very rare cases of hypersensitivity, including anaphylactic shock, have been reported during post-marketing use of Cysview, see 8 ADVERSE REACTIONS. Advanced life support facilities should be readily available.

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.1 Dosing Considerations

No dosing adjustments are required.

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

50 mL of the 8 mmol/L Cysview solution (see 4.3 Reconstitution) is instilled into the bladder through a catheter. Initiate the cystoscopic examination within 30 minutes after evacuation of Cysview from the bladder, but no less than 1 or more than 3 hours after Cysview is instilled in the bladder. If the patient

did not retain Cysview in the bladder for 1 hour, allow 1 hour to pass from the instillation of Cysview into the bladder to the start of the cystoscopic examination. The efficacy of Cysview has not been established when the solution was retained for less than 1 hour.

Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

4.3 Reconstitution

Handling instructions for the pharmacist and other healthcare professionals:

All steps should be performed with sterile equipment and under aseptic conditions. Wear gloves during the reconstitution procedure; skin exposure to hexaminolevulinate hydrochloride may increase the risk for sensitization to the drug.

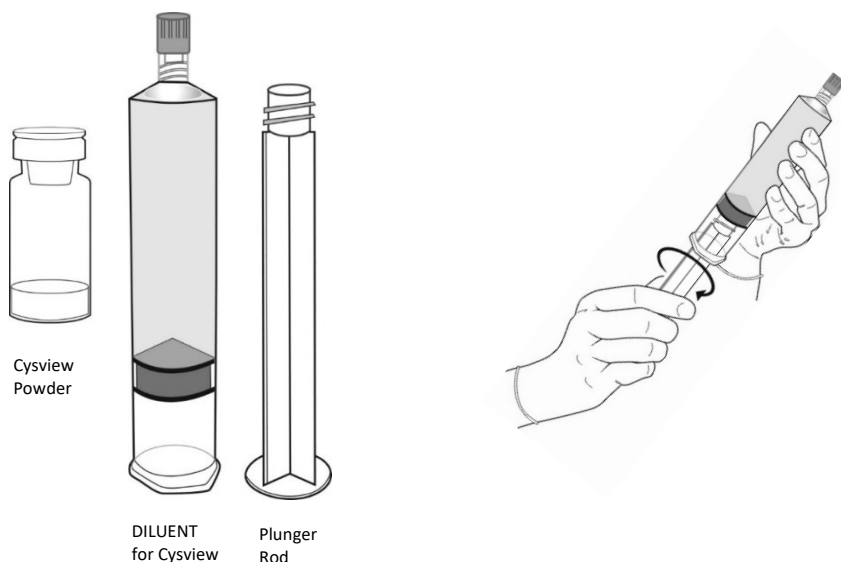


Figure 1

1. Fasten the plunger rod into the rubber stopper of the pre-filled syringe by turning the plunger rod clockwise until it stops (Figure 1).

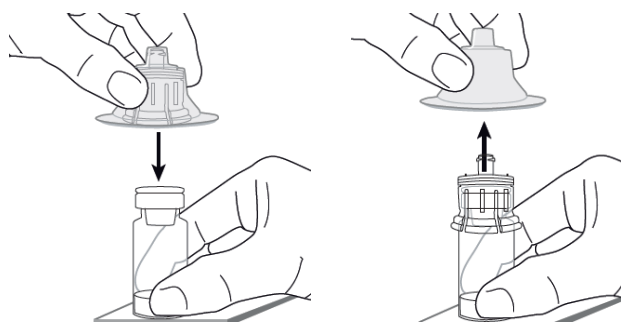


Figure 2

2. Remove the plastic cap from the vial. Remove the Tyvek® cover from the vial adapter blister package. Do not remove the vial adapter from the package. Place the Cysview powder vial on a flat surface.

Using the blister package to hold the vial adapter, connect to the vial with a downward vertical motion. The vial adapter snaps onto the vial as the spike penetrates the rubber stopper of the vial.

Remove the plastic blister package and discard it. Take care not to touch the exposed end of the vial adapter ([Figure 2](#)).

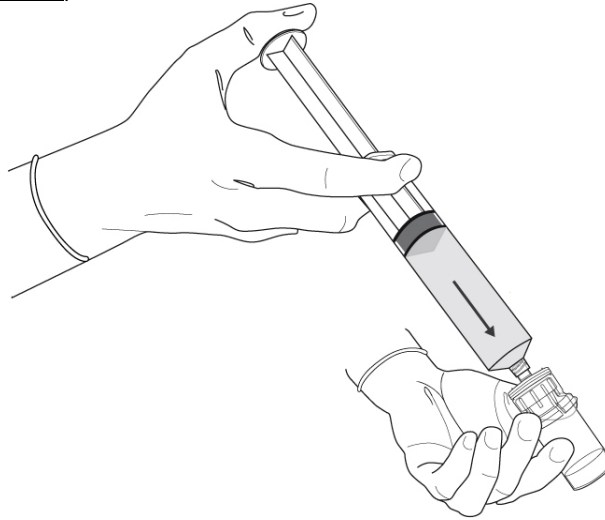


Figure 3

3. Remove the cap from the pre-filled syringe and carefully retain it for subsequent reattachment to the syringe (step 6).

Hold the pre-filled syringe upright and carefully press the plunger rod upward to remove air. Connect the syringe to the vial adapter.

Inject about 10 mL of the DILUENT from the pre-filled syringe down into the powder vial. The vial should be about $\frac{3}{4}$ full ([Figure 3](#)).

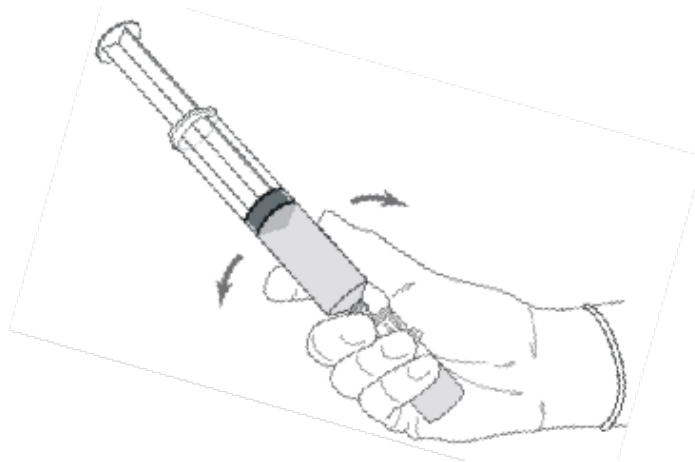


Figure 4

4. Without disconnecting the vial adapter from the vial, hold the powder vial and syringe in a firm grip ([Figure 4](#)) and gently shake to dissolve the powder in the DILUENT. The powder normally dissolves almost immediately.

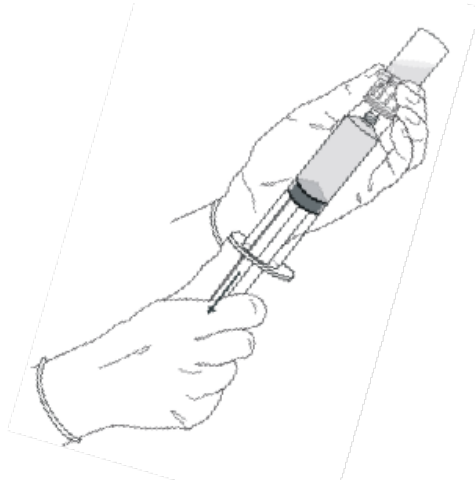


Figure 5

5. Turn the vial upside down and withdraw all of the dissolved solution from the powder vial back into the syringe ([Figure 5](#)).

The potential to block the venting action exists if large amounts of air or DILUENT are injected when the vial is inverted. If this occurs, turn the vial upright and pull the plunger rod up the syringe barrel.

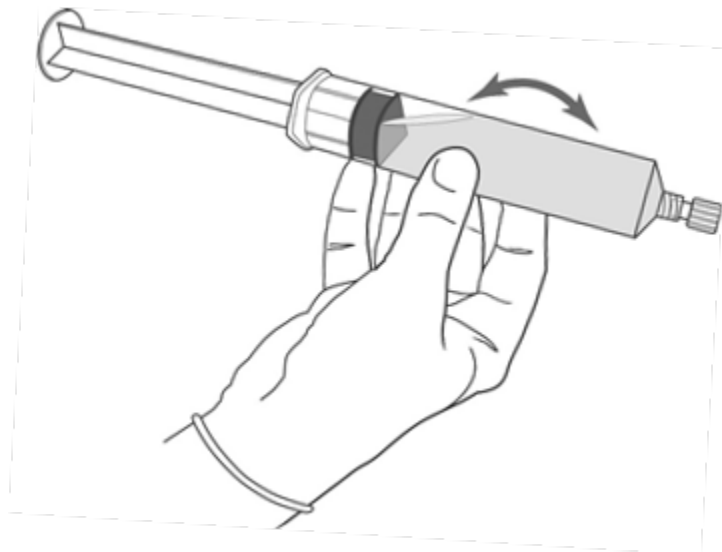


Figure 6

6. Disconnect the empty vial with the vial adapter from the syringe tip and discard it. Plug the syringe with the syringe cap (Figure 6). Gently mix the contents of the syringe. The reconstituted solution of Cysview is colourless to pale yellow and clear to slightly opalescent, and free from visible particles.
7. Cysview is now reconstituted and ready for use.

On the syringe label, write down the date and time of reconstitution. After reconstitution with the DILUENT: If not administered shortly after reconstitution, the solution can be stored in the labeled syringe for up to 2 hours in a refrigerator between 2 °C–8 °C. If not used within 2 hours, the solution must be discarded.

Table 1 - Reconstitution

Vial Size	Volume of DILUENT to be Added to Vial	Approximate Available Volume	Concentration per mL
10 mL	50 mL	50 mL	1.7 mg/mL (8 mmol/L)

4.4 Administration

Bladder Instillation of Cysview Solution:

1. Using a standard sterile catheterization technique, insert a urethral catheter into the bladder and completely empty the bladder.
2. Slowly instill 50 mL of the Cysview solution into the bladder, then remove the catheter and instruct the patient to retain the solution within the bladder for at least 1 hour; do not exceed 3 hours. Patients may stand, sit and move about during the time period between instillation and start of the cystoscopic procedure.
3. The patient may void and completely empty the bladder prior to the procedure. If not, evacuate the Cysview solution from the bladder as part of routine emptying of the bladder immediately prior to the initiation of the cystoscopic procedure.
4. Approved cystoscopic equipment with necessary filters to allow both white-light cystoscopy and blue-light (wavelength 360–450 nm) fluorescence cystoscopy should be used. The light doses given during cystoscopy vary depending on the duration of the examination.

Cystoscopic Examination:

Training and proficiency in cystoscopic procedures are essential prior to the use of Cysview. Cysview may not detect all malignant lesions. First perform a complete cystoscopic examination of the entire bladder under white light mode and then repeat the examination of the entire bladder surface under blue light mode unless the white-light cystoscopy reveals extensive mucosal inflammation. Do not perform the blue-light cystoscopy if the white-light cystoscopy reveals wide-spread mucosal inflammation. Abnormalities of the bladder mucosa during blue-light cystoscopy are characterized by the detection of red, homogenous and intense fluorescence. The margins of the abnormal lesions are typically well-demarcated and in contrast to the normal urothelium, which appears blue. Register and document (map) the location and appearance (e.g., papillary, flat) of suspicious lesions and abnormalities seen under either white or blue light.

During the cystoscopic examination, be aware that:

- A red fluorescence is expected at the bladder outlet and the prostatic urethra; this fluorescence occurs in normal tissue and is usually less intense and more diffuse than the bladder mucosal fluorescence associated with malignant lesions;
- Tangential light may give false fluorescence. To help avoid false fluorescence, hold the endoscope perpendicular and close to the bladder wall with the bladder distended;
- False positive fluorescence may result from scope trauma from a previous cystoscopic examination and/or bladder inflammation;
- Malignant lesions may not fluoresce following Cysview administration, particularly if the lesions are coated with necrotic tissue. Blue light may fail to detect T2 tumours which have a tendency to be necrotic on the surface, and necrotic cells generally do not fluoresce;
- When performing the blue-light cystoscopy, avoid prolonged blue light exposure. Studies have not evaluated the potential for adverse effects from blue light.

Perform biopsy and/or resection of suspicious lesions by transurethral resection of the bladder (TURB) only after completing white and blue light cystoscopic examinations with bladder mapping. Using standard cystoscopic practices, obtain biopsies of abnormal areas identified during either white or blue light examination and perform resections. Always check for the completeness of the resections under both white light and blue light before finalizing the TURB procedure.

4.5 Missed Dose

Not applicable.

5 OVERDOSAGE

No case of overdose with Cysview has been reported.

No adverse events have been reported with instillation times exceeding 180 minutes (up to 343 minutes in one case). No adverse events have been reported in the dose-finding studies using twice the recommended concentration of hexaminolevulinate.

There is no experience of higher light intensity than recommended or prolonged light exposure.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

Cysview is supplied as a kit labeled Cysview (hexaminolevulinate HCl) 100 mg/vial, kit for the preparation of intravesical solution. Each kit contains:

- 1 vial of Cysview (hexaminolevulinate hydrochloride powder), 100 mg in a 10 mL clear glass vial;
- 1 DILUENT for Cysview, 50 mL in a cyclic olefin copolymer syringe with tip cap, plunger stopper, and plunger rod;

- 1 vial adapter for use during reconstitution.

Table 2 – Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging

Route of Administration	Dosage Form / Strength/Composition	Non-medicinal Ingredients
Intravesical	Cysview 100 mg kit for the preparation of 1.7 mg/mL hexaminolevulinate solution.	Powder: - None DILUENT: - Disodium phosphate dihydrate - Hydrochloric acid - Potassium dihydrogen phosphate - Sodium chloride - Sodium hydroxide - Water for injections

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Please see 3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Please see 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY section. All the studies of genotoxic potential were negative. No long-term studies to evaluate the carcinogenicity potential of Cysview have been performed.

Genitourinary

Do not use in patients with gross hematuria.

Cysview should not be used in patients at high risk of bladder inflammation, e.g. fewer than six weeks after intravesical Bacillus Calmette–Guérin (BCG) or chemotherapy, as inflammation caused by these treatments may lead to false fluorescence. See False Fluorescence

Immune

Anaphylactoid/hypersensitivity reactions characterized by cardiovascular, respiratory or cutaneous manifestations, and ranging to severe reactions including shock have occurred after Cysview administration, see 8 ADVERSE REACTIONS. It is important to be familiar with the practice of emergency measures so that prompt action may be taken in the event of hypersensitivity reactions. To permit immediate countermeasures to be taken in emergencies, appropriate drugs and instruments (e.g., endotracheal tube and ventilator) should be readily available.

The potential for Cysview to cause delayed hypersensitivity reactions occurring hours or days after administration cannot be excluded. Therefore, post-procedure observation of the patient is recommended for at least 30 minutes after the administration of Cysview.

Peri-Operative Considerations

• Failed Detection

Cysview may fail to detect some bladder tumours, including malignant lesions. Cysview is not a replacement for random biopsies, or any other procedure usually performed in the cystoscopic

evaluation for cancer. In the controlled clinical trials, Cysview failed to detect up to 10% of lesions confirmed as malignant within the study drug group. Do not perform cystoscopy with blue light alone as malignant lesions can be missed unless the bladder is initially examined under white light.

- **False Fluorescence:**

Fluorescent areas detected during blue-light cystoscopy may not indicate a bladder mucosal lesion. False fluorescent areas within the bladder mucosa may result from inflammation, cystoscopic trauma, scar tissue or bladder mucosal biopsy from a previous cystoscopic examination. In the clinical studies, the rate of false positive detection was ranging from 17.3%-43.9% in white light cystoscopy and 21.9-49.1% in blue light cystoscopy. In a study of patients treated with recent BCG immunotherapy or intravesical chemotherapy, the rate of false positives with blue light was 55% between 6 weeks to 90 days and 41% after 90 days; the false positive rate was 53% and 33% at the respective time intervals with white light. See 14 CLINICAL TRIALS.

The presence of urine and/or blood within the bladder may interfere with the detection of tissue fluorescence. To enhance the diagnostic utility of Cysview with an approved PDD System:

- Ensure the bladder is emptied of urine prior to the instillation of fluids at cystoscopy;
- The bladder should be sufficiently distended to ensure that the whole bladder can be inspected;
- Biopsy/resect bladder mucosal lesions only following completion of both white-light and blue-light cystoscopy.

- **Photobleaching:**

Photobleaching may be noticed during extensive use of fluorescence-guided resection. However, regeneration of fluorescence may be seen in areas kept 'in the dark' for a few minutes. To minimise photobleaching, the use of white light should be performed under the lowest possible light intensity.

Reproductive Health: Female and Male Potential

- **Fertility and Teratogenic risk:**

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryofetal toxicity, teratologic effects or female fertility. See 7.1.1 Pregnant Women

Skin

Cysview may cause sensitisation upon contact with the skin.

7.1 Special Populations

7.1.1 Pregnant Women

There is no experience in the use of Cysview in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryofetal toxicity, teratologic effects or female fertility, see 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY. Cysview should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

7.1.2 Breast-feeding

It is unknown if Cysview is excreted in human milk. Precaution should be exercised because many drugs can be excreted in human milk.

7.1.3 Pediatrics

No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

7.1.4 Geriatrics

Geriatrics (≥ 65 years of age): Evidence from clinical studies suggests that there are no overall differences in safety and efficacy between patients aged 65 years and older or younger patients.

8 ADVERSE REACTIONS

8.1 Adverse Reaction Overview

Hypersensitivity, including anaphylactoid shock (4 cases in >210 000 exposures), has been reported post-marketing following exposure to Cysview.

Most of the reported adverse reactions after Cysview were transient and mild or moderate in intensity, occurring in the genitourinary system, and were similar in nature and severity to those observed after white-light cystoscopy.

No additional safety risk has been identified by repeated use of Cysview.

8.2 Clinical Trial Adverse Reactions

Clinical trials are conducted under very specific conditions. The adverse reaction rates observed in the clinical trials therefore, may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse reaction information from clinical trials may be useful in identifying and approximating rates of adverse drug reactions in real-world use.

In seven clinical trials with CYSVIEW, safety data were obtained from 1,628 patients. [Table 3](#) lists adverse drug reactions that occurred in $\geq 1\%$ of patients in controlled clinical studies with CYSVIEW. Most of the reported adverse reactions were transient and mild or moderate in intensity.

Table 3 Summary of Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of Patients by Body System, Preferred Term and Severity in the Controlled Studies

	Cysview n=1628 Mild (%)	Cysview n=1628 Moderate (%)	Cysview n=1628 Severe (%)	Cysview n=1628 Sum (%)
Injury, poisoning, and procedural complications	8 (0.5%)	16 (1.0%)	0 (0.0%)	24 (1.5%)
Procedural pain	6 (0.4%)	14 (0.9%)	0 (0.0%)	20 (1.2%)

	Cysview n=1628 Mild (%)	Cysview n=1628 Moderate (%)	Cysview n=1628 Severe (%)	Cysview n=1628 Sum (%)
Renal and urinary disorders	58 (3.6%)	53 (3.3%)	11 (0.7%)	109 (6.7%)
Bladder spasm	19 (1.2%)	9 (0.6%)	4 (0.2%)	32 (2.0%)
Dysuria	14 (0.9%)	12 (0.7%)	0 (0.0%)	26 (1.6%)
Bladder pain	5 (0.3%)	15 (0.9%)	3 (0.2%)	23 (1.4%)
Hematuria	15 (0.9%)	9 (0.6%)	1 (0.1%)	25 (1.6%)
Urinary retention	5 (0.3%)	10 (0.6%)	2 (0.1%)	17 (1.0%)

8.3 Less Common Clinical Trial Adverse Reactions

Blood and lymphatic system disorders: anemia, leukocytosis

Cardiac disorders: arrhythmia, tachycardia

Congenital, familial and genetic disorders: phimosis

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, abdominal pain upper, constipation, diarrhoea, nausea, vomiting

General disorders and administration site conditions: asthenia, chest pain, chills, fatigue, influenza like illness, peripheral coldness, pyrexia

Infections and infestations: cystitis, sepsis, urinary tract infection, vaginal infection

Injury, poisoning, and procedural complications: postoperative fever, post-procedural haemorrhage, urinary retention postoperative

Investigations: blood bilirubin increased, blood urine present, hepatic enzyme increased, white blood cell count increased

Metabolism and nutrition disorders: gout

Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain, flank pain, muscle spasm

Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps): bladder cancer recurrent

Nervous system disorders: headache, dizziness, dizziness postural, migraine

Psychiatric disorders: depression, disorientation, insomnia

Renal and urinary disorders: bladder distension, calculus bladder, contracted bladder, incontinence, micturition urgency, nocturia, pollakiuria, urethral pain, urinary tract disorder

Reproductive system and breast disorders: balanitis, penile pain, penile swelling

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: lung disorder, rales

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash, pruritus, urticaria, dermatitis contact

Vascular disorders: flushing, haemorrhage, hypertension, hypotension

8.4 Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data Clinical Trial Findings

In clinical trials conducted with Cysview, no trends were observed for hematology parameters.

8.5 Post-Market Adverse Reactions

Very rare cases of hypersensitivity, including anaphylactic shock, have been reported during post-marketing use of Cysview.

The drug-related adverse events in [Table 4](#) were reported spontaneously post marketing. Only adverse reactions not already listed in the Clinical Trial Adverse Reactions section, or with changes in severity, frequency or character are listed below.

Table 4: Spontaneous Post Marketing Reports of Drug-related Adverse Events

System Organ Class (MedDRA)	Frequency	Adverse Reaction
Cardiac disorders	Very rare	Atrial fibrillation, Bradycardia, Coronary artery stenosis, Tachycardia
Eye disorders	Very rare	Eye irritation, Photophobia
General disorders and administration site conditions	Very rare	Chest discomfort, Chills, Drug ineffective, Feeling hot, Pain
Immune system disorders	Very rare	Anaphylactoid shock, Hypersensitivity
Infections and infestations	Very rare	Urosepsis
Injury, poisoning and procedural complications	Very rare	Accidental exposure, Thermal burn
Investigations	Very rare	Blood creatinine increased, Blood pressure decreased, C-reactive protein increased, ECG signs of myocardial ischemia, Haemoglobin decreased, Heart rate decreased, Red blood cell count increased, Troponin T increased, Vital functions abnormal, White blood cell count increased
Nervous system disorders	Very rare	Dizziness postural, Loss of consciousness, Paresthesia
Renal and urinary disorders	Very rare	Anuria, Bladder irritation, Micturition urgency, Renal pain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very rare	Dyspnoea, Pharyngeal oedema, Pulmonary oedema
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very rare	Cold sweat, Cutaneous vasculitis, Erythema, Skin lesions, Skin necrosis, Vascular purpura
Vascular disorders	Very rare	Flushing, Hypotension

The adverse reactions are classified by System Organ Class and frequency using the following convention: Very common (>1/10), Common (>1/100 to < 1/10), Uncommon (> 1/1,000 to < 1/100), Rare (> 1/10,000 to < 1/1,000), Very rare (< 1/10,000) including isolated reports.

9 DRUG INTERACTIONS

9.4 Drug-Drug Interactions

Interactions with other drugs have not been established.

9.5 Drug-Food Interactions

Interactions with food have not been established.

9.6 Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

9.7 Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions with laboratory tests have not been established.

10 CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1 Mechanism of Action

Hexaminolevulinate hydrochloride (HAL HCL) is an ester of the heme precursor, aminolevulinic acid. After bladder instillation, HAL HCL enters the bladder mucosa and is proposed to enter the cancer cells via the intracellular space of mucosal cells where it is used as a precursor in the formation of the photoactive intermediate protoporphyrin IX (PpIX) and other photoactive porphyrins (PAPs). PpIX and PAPs are reported to accumulate preferentially in rapidly dividing neoplastic cells as compared to normal urothelium, partly due to altered enzymatic activity in the neoplastic cells. After excitation with light at wavelengths between 360 and 450 nm, PpIX and other PAPs return to a lower energy level by fluorescing, which can be detected and used for cystoscopic detection of lesions. The fluorescence from tumour tissue appears bright red and demarcated, whereas the background normal tissue appears dark blue. Similar processes may occur in inflamed cells.

10.2 Pharmacodynamics

In vitro studies have shown a considerable build-up of porphyrin fluorescence in malignant urothelium after exposure to hexaminolevulinate (HAL).

In humans, a higher degree of accumulation of porphyrins in lesions compared to normal bladder urothelium has been demonstrated with HAL HCL. After instillation of the HAL HCL solution for approximately 60 minutes and subsequent illumination with blue light, tumours can be readily visualized by fluorescence.

HAL HCL induces the formation of photoactive porphyrins (PAP) in malignant and premalignant cells in the urothelium when instilled in the bladder. Hexaminolevulinate (HAL), the active moiety of the product, is an ester of the endogenous early precursor, ALA in the biosynthesis of heme. Exogenously applied HAL leads to the selective formation of PAP in malignant and premalignant tissue, in part due to altered enzymatic activity in neoplastic tissue. Photodetection is achieved by the preferential enrichment in neoplastic tissue of PAP that fluoresce under illumination with blue light of an appropriate wavelength. It has been shown that the total PAP content increased by a factor of 1.5 with HAL concentrations 2 to 3 orders of magnitude lower than that of ALA in rat bladder transitional carcinoma cells in vitro. Thus, HAL may result in a faster rate of PAP build-up in cancer cells *in vivo* as compared to ALA. On the basis of its pharmacological attributes, HAL was predicted to be effective for the visualization of malignant and premalignant tumours through photodetection.

Marti et al have investigated the pharmacology of HAL. In an *in vitro* study, human and porcine mucosae were exposed to different doses of HAL to investigate the accumulation and distribution of PpIX (the main porphyrin photosensitizer) by microspectrofluorometry. The study showed that the distribution of PAP across the mucosa of porcine and human urinary bladder samples, following the instillation of HAL for 2 hours, was largely confined to the urothelium. HAL produced a homogenous distribution of fluorescence across the urothelium. In an *in vivo* study, the pharmacokinetics and distribution of PpIX were further investigated in normal and malignant human bladder urothelium in patients with bladder cancer under different dose regimens of HAL. A high PpIX concentration was found in biopsies taken from papillary tumours with much lower levels in the lamina propria, but PpIX was not measurable in the smooth muscle layer.

Another *in vitro* study showed that PAP concentration increased with time at pH 5.3 and 6.4, using a 4-mM solution of HAL HCL. As there were no significant differences in PAP formation between pH 5.3 and 6.4, slight variations in the pH of the instillation solution will have little or no impact on the resulting PAP formation. (The specification range of Cysview ranges from pH 5.7 to 6.2.)

10.3 Pharmacokinetics

A human pharmacokinetic study was performed to determine the extent of systemic absorption of [¹⁴C]- HAL HCL following intravesical administration compared with intravenous administration to healthy male volunteers. The mean systemic bioavailability of HAL HCL in humans after intravesical administration for 1 hour was found to be 7% of the instilled dose. Upon analysis of the evacuated urine after a 1-hour instillation of [¹⁴C]-labelled HAL HCL, a mean ¹⁴C level of 96% was observed, supporting the data for the systemic exposure obtained from plasma measurements. In plasma, [¹⁴C]-labelled material showed a biphasic elimination with an initial elimination half-life of 39 minutes, followed by a terminal half-life of approximately 76 hours.

Absorption

After bladder instillation of [¹⁴C]-labeled HAL HCL (100 mg) for approximately 1 hour in healthy volunteers, absolute bioavailability of HAL was 7% (90% confidence interval [CI]: 5%-10%).

Distribution:

Whole blood analysis showed no evidence of significant binding of HAL to erythrocytes.

Metabolism:

An *in vitro* study showed that HAL underwent rapid metabolism in human blood.

Elimination

The [¹⁴C]-labeled substance(s) showed biphasic elimination with an initial elimination half-life of 39 minutes, followed by a terminal half-life of approximately 76 hours.

Special Populations and Conditions

No adjustments need to be made based on specific subgroups.

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Store Cysview (hexaminolevulinate hydrochloride), kit for the preparation of intravesical solution, at 15 °C–30 °C. Keep out of reach and sight of children.

The reconstituted solution can be stored in the 50 mL syringe for up to 2 hours under refrigeration

(between 2 °C–8 °C)

12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Avoid skin contact with Cysview. If skin does come in contact with Cysview, wash immediately with soap and water and dry off, see sections 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, 4.3 Reconstitution, and 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

13 PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance:

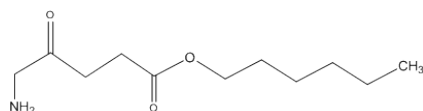
Proper name: hexaminolevulinate hydrochloride

Chemical name: hexaminolevulinate hydrochloride

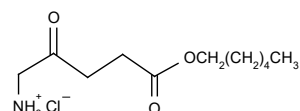
Molecular formula and molecular mass, base: $C_{11}H_{21}NO_3$, 215.29

Molecular formula and molecular mass, salt: $C_{11}H_{21}NO_3 HCl$, 251.76

Structural formula, base:



Structural formula, salt:



Physicochemical properties: Hexaminolevulinate is provided as a salt, hexaminolevulinate hydrochloride. Hexaminolevulinate hydrochloride is a white to slightly yellow powder. The solubility is 0.8 g/g water. $pK_a = 8.16$. The partition coefficient of hexaminolevulinate hydrochloride in 1 octanol/water has been estimated at $\log P_{ow} = 1.68$.

14 CLINICAL TRIALS

14.1 Clinical Trials by Indication

The efficacy of Cysview was established in six Phase 3 studies that all included patients with suspected or known non-muscle invasive bladder cancer. Two pivotal studies, Study B305/04 and Study B308/13 are presented in this section.

Study B305/04:

Study B305/04 was a multi-center, randomized, controlled Phase 3 study investigating the safety and efficacy of Cysview blue-light cystoscopy (BLC) in detection of non-muscle invasive papillary (Ta and T1) bladder cancer. The primary objective was to compare Cysview cystoscopy with white-light cystoscopy (WLC) in the detection of histologically confirmed papillary bladder cancer in patients with papillary bladder cancer.

Eligible patients were randomized to either the WLC group (cystoscopy and TURB under WLC, no Cysview) or the Cysview BLC group (Cysview instillation, cystoscopy under WLC followed by cystoscopy under BLC and TURB under WLC and BLC). Randomization was stratified to ensure an equal distribution of patients with initial and recurrent papillary bladder cancer between the two groups.

The two study groups were well balanced with respect to age, sex, ethnicity, height, and weight. The majority of Intention To Treat (ITT) patients in the two study groups were aged 65 years or older (Cysview BLC: 66.6%; WLC: 68.4%) and were male (Cysview BLC: 76.2%; WLC: 78.7%). Almost all patients were white (Cysview BLC: 92.3%; WLC: 95.6%).

Study Results

In summary, Cysview BLC was able to detect a significant proportion of Ta or T1 tumours that were not detected with standard WL cystoscopy alone.

The detection primary endpoint was the proportion of Cysview patients with histologically confirmed tumours (Ta or T1) with at least one such tumour found by Cysview BLC but not by WLC. One of the secondary endpoints was the determination of the proportion of false positive lesions with Cysview BLC and WLC.

Table 5 - Results of study B305/04 in detection of non-muscle invasive papillary (Ta and T1) bladder cancer: Intent-To-Treat (ITT) Analysis

Parameter	Cysview Blue-Light Cystoscopy Group n = 365 patients
Number of patients with at least one histologically confirmed Ta or T1 lesion	286
Number (%) of patients with at least one histologically confirmed Ta or T1 lesion found by Cysview BLC but not by WLC	47 (16.4%)
(99% CI)	(11.2% – 22.8%)
P-value*	0.0010

CI = Confidence Interval

*p-value from a two-tailed test at a significance level of 0.01 for a difference from 0.1.

In Study B305/04, 16.4% patients had at least one Ta or T1 lesions seen with Cysview BLC that was not seen with WLC, ($p = 0.0010$).

The false-positive detection rate for Cysview BLC was 12.1%, and the false-positive detection rate for WLC was 10.6% in the Cysview BLC group and 9.8% in the WLC group.

Study B308/13:

The safety and efficacy of Cysview BLC in the detection of bladder cancer during surveillance cystoscopy were studied in a second pivotal prospective, open, comparative within-patient controlled clinical trial. Adult patients with bladder cancer in follow-up for tumor recurrence received Cysview by bladder instillation (n=304). The average age of the patients was 69 years (range 35 to 92); 80% were male and 89% were Caucasian. After bladder evacuation of a standard WLC was performed, followed by Cysview BLC. Of 304 patients, 107 had lesions visually suspected for malignancy based on findings in either Cysview BLC or WLC, of which 103 were referred to the operating room (OR) within 6 weeks for a repetitive Cysview instillation followed by WLC and BLC rigid cystoscopy. In the OR, biopsies were taken to confirm malignancy and the suspicious lesions were surgically removed by TURB. Pathological evaluation was performed by a centralized blinded panel.

Efficacy of Cysview BLC in the surveillance setting was assessed in this study as the proportion of patients with histologically confirmed malignancy where malignancy was only detected with CYSVIEW BLC and not WLC. The proportion was compared to a proposed threshold value of 0.5%. Of 103 patients, 63 had at least one confirmed malignant lesion, including 13 (20.6%, $p < 0.0001$) patients with malignancy detected only by Cysview BLC, 1 (1.6%) patient who had malignancy detected only with WLC, and 49 (77.8%) patients with malignancy detected by both Cysview BLC and WLC.

Efficacy of Cysview BLC in the detection of CIS was evaluated in this study as the proportion of patients with one or more CIS lesions detected with Cysview BLC and none with WLC. The assessment compared lesions detected during the cystoscopic examination in the OR to the pathological findings. The proportion of these patients was compared to a proposed threshold value of 0.1%. Of the 63 patients with confirmed lesions, 26 patients had at least one CIS lesion, including 9 (34.6%, $p < 0.0001$) patients who had at least one of the CIS lesions detected only by Cysview BLC and none by WLC. Two patients had at least one CIS lesion detected only by WLC and none by Cysview BLC, and 15 patients had CIS-lesions detected by both Cysview BLC and WLC.

Some patients had suspected lesions at time of the surveillance examination, that later showed no malignancy (false positives). Of the 103 evaluable patients, 20 had false positive lesions seen only with Cysview BLC (19.4%; 95% CI: 12.3% to 28.4%). In comparison, three patients had false positive lesions seen only with WLC (2.9%; 95% CI: 0.6% to 8.3%). Seventeen patients (16.5%) had false positive lesions seen with both Cysview BLC and WLC.

There were 315 lesions detected during the cystoscopy in the OR. [Table 6](#) shows the detection of lesions by type of malignancy, including false positive detection.

Table 6 - Lesion Detection by Type of Malignancy as Verified in the OR

Malignancy Type	Detected by Both WL & BL	Detected by WL Only	Detected by BL Only
CIS, n = 43	24	3	16
Ta, n = 94	61	9	24
T1, n = 10	7	0	3
T2 – T4, n = 5	5	0	0
PUNLMP** n=3	2	0	1
False positive n=160	65	22	73
Total number of lesions	164	34	117

** papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

15 MICROBIOLOGY

No microbiological information is required for this drug product.

16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

General Toxicology:

Studies in rats and dogs have not indicated any risks for systemic toxicity.

Seven-day intravesical tolerance studies without light exposure were performed in rats and dogs. The study in rats showed cases of leukocytosis, suggesting a proinflammatory activity of hexaminolevulinate. Cases of azotemia, red coloured urine and weight loss were also seen. In dogs treated with hexaminolevulinate there was a marginally increased incidence and severity of transition cell hyperplasia and basophilia in the urinary epithelium.

A local lymph node assay in mice where Cysview was applied topically to each pinna was performed to assess the antigenicity. The threshold for skin sensitization potential as indicated by the proliferation index is 3. The results as shown in the following table indicate that the proliferation index was in excess of the threshold at doses of $\geq 10\%$ m/v (≥ 5 mg/animal). Therefore, HAL was considered to be a moderate to strong sensitizer.

Dose level (% m/v)	10%	25%	50%
Proliferation Index	4.9	18.7	18.6

Carcinogenicity: Carcinogenicity studies have not been performed with hexaminolevulinate.

Genotoxicity: Potential genotoxicity has been investigated *in vitro* in prokaryotic and eukaryotic cells in the presence and absence of photoactivating illumination and *in vivo*. All the studies of genotoxic potential were negative (Ames test, TK assay, *in vivo* micronucleus cell model, chromosome aberrations in CHO cells, and Comet assay on vesical samples from a dog local tolerance study with blue light activation).

Reproductive and Developmental Toxicology: Reproductive toxicity has been investigated in rats and rabbits. The incidences of embryo-fetal mortality, fetal weights, and the fetal abnormalities and variants, including skeletal ossification parameters did not indicate any obvious effect of treatment. There were no effects on female fertility and on early embryonic development when investigated in rats.

Non-clinical Pharmacokinetics

The *in vivo* pharmacokinetic studies described were performed in the same species and strains that were used in toxicity studies. Except for the radiolabel, the formulations used in the pharmacokinetic studies were similar to those used in toxicity studies. In addition, a pharmacokinetic study using radiolabelled hexaminolevulinate hydrochloride (HAL HCl) was performed in humans to assess the extent of systemic uptake from the bladder as well as important pharmacokinetic parameters.

While the method of analysing plasma concentrations was validated, the instability of HAL HCl in human plasma and whole blood under all tested storage conditions precluded the determination of systemic exposure after administration. Therefore, [^{14}C] - HAL HCl was used in further studies to allow for the determination of absorption, pharmacokinetics, and distribution of HAL HCl.

A study was also performed to determine the stability of HAL HCl *in vitro* following incubation with human urine at 37°C. During instillation in the bladder, HAL HCl will be diluted by urine; therefore, the aim of this study was to see if any degradation of HAL HCl occurred. It was found that HAL HCl was stable over the experimental period; there was little variation in concentration between replicates of

urine at each time point; and no clear differences in the concentration of HAL HCl between male urine, female urine, or buffer control samples.

The absorption and pharmacokinetics studies using [^{14}C] - HAL HCl were performed in rats and dogs in order to estimate systemic exposure after intravesical administration. Bioavailability of [^{14}C] - HAL HCl was found to be 36% in the rat and 22% in the dog.

An *in vitro* study published by Marti et al showed that the distribution of PAP across the mucosa of porcine and human urinary bladder samples following administration of HAL, 5-aminolevulinic acid (5-ALA) plus desferrioxamine (DES), and 5-ALA alone for 2 hours was largely confined to the urothelium. 5-ALA+DES and especially HAL produced a more homogenous distribution across the urothelium than did 5-ALA.

A study of the distribution of radioactivity was conducted in female Sprague Dawley rats (using quantitative whole-body autoradiography) following a single intravesical administration of [^{14}C] - HAL HCl. These analyses showed that radioactivity was rapidly absorbed and widely distributed but there was apparently no accumulation of radioactivity in any organ or tissue. [^{14}C] - HAL HCl was shown to cross the blood-brain barrier. The IV CNS safety pharmacology study in rats showed signs consistent with an effect on the CNS. The signs included tremor, twitches, increased startle response, changes in locomotor activity and body tone. The signs were noted immediately after dosing and resolved within 60 min after dosing. It is noted that when the dose rate was reduced from bolus to 1 mL/min no signs were noted in animals receiving the intermediate dose of 30 mg/kg indicating a rapid elevation of HAL HCl in the blood was important in the onset of the signs. Elimination was virtually complete within 48 hours after dosing. The majority of the radioactivity was eliminated via the urine (28.4%-34.7%), faeces (17.1%-21.8%), and expired air (16.4%-18.8%). The main metabolite detected in the faeces was unchanged [^{14}C] - HAL HCl.

A metabolism study was conducted to identify selected metabolites of HAL HCl in the plasma of rats following intravesical dosing with [^{14}C] - HAL HCl. Blood samples were collected at 1 hour after dosing, and plasma prepared. The nature of the metabolites of HAL HCl was examined in the plasma samples using radio-HPLC and LC/MS-MS. Reference standards of [^{14}C] - HAL HCl and [^{14}C] - 5-ALA were analyzed using this method for comparative purposes. Two major metabolites and several minor metabolites were detected in plasma samples. None of these peaks co-eluted with the reference standards. Both of the major metabolites had a molecular ion weight of 227 but were different in structure. The structures of the metabolites could not be determined, but LC/MS-MS analysis confirmed that the two major metabolites were not ALA or HAL HCl. It was proposed that one peak was identical to the dimerization product P-5007 (2,5-(β -carboxyethyl)dihydropyrazine).

PATIENT MEDICATION INFORMATION

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

PrCYSVIEW®

Hexaminolevulinate hydrochloride for intravesical solution

100 mg/vial

Kit for the preparation of intravesical solution

Read this carefully before you start taking **Cysview** and each time you get a refill. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about **Cysview**.

Serious Warnings and Precautions

Very rare cases of hypersensitivity (allergic reaction), including anaphylactic shock, have been reported when using Cysview. Tell your healthcare professional if you think you might be experiencing an allergic reaction during your procedure.

What is Cysview used for?

This medicine is used to help identify bladder cancer. It is given before your doctor uses a special device called a 'cystoscope' to look inside of your bladder. A cystoscope helps to see possible tumours, and Cysview helps this process by making the tumour cells illuminate red under blue light. The medicine is used in addition to the usual white light procedure. After the tumour cells are detected, all the abnormal cells identified under blue light and white light are removed.

How does Cysview work?

Cysview is administered into your bladder through a catheter 1 hour before you are sent to the operating room for your cystoscopy examination. This allows Cysview to be taken up by tumour cells in the bladder lining. The tumours then light up in red when your doctor switches the cystoscopic equipment being used to the blue light mode.

What are the ingredients in Cysview?

Medicinal ingredients:	Hexaminolevulinate hydrochloride
Non-medicinal ingredients:	Disodium phosphate dihydrate
	Hydrochloric acid,
	Potassium dihydrogen phosphate
	Sodium chloride
	Sodium hydroxide
	Water for injections

Cysview comes in the following dosage forms:

Cysview is supplied as a kit labeled “Cysview (hexaminolevulinate hydrochloride) 100 mg, kit for the preparation of intravesical solution”. Each kit contains:

- 1 vial of Cysview (hexaminolevulinate hydrochloride powder), 100 mg in a 10 mL clear glass vial;
- 1 DILUENT for Cysview, 50 mL in a pre-filled syringe;
- 1 vial adapter.

Do not use Cysview if:

- You have ‘porphyria’ (a rare, inherited blood disease);
- You are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the “What are the ingredients in Cysview?” section.

To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you take Cysview. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you:

- Can see blood in your urine;
- Are pregnant or planning to become pregnant;
- Are breast-feeding or planning to breast-feed.

Other warnings you should know about:

The following conditions may cause local reactions in your bladder, which can make it more difficult for your healthcare professional to interpret what he/she see during the examination:

- If you have a urinary infection or burning feeling when you pass urine;
- If you have had Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy or chemotherapy on your bladder fewer than six weeks ago;
- If you have had an operation on your bladder recently.

This product will be administered by a healthcare professional through a catheter. Cysview may be irritating to the skin. In case of accidental contact/spillage of Cysview on the skin, the skin should be washed with soap and water, and dried.

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

How to take Cysview:

- Cysview will be given to you by a healthcare professional through a catheter before your procedure.
- Your healthcare professional will monitor your condition for at least 30 minutes after administration of Cysview to watch for allergic reactions.

Usual dose:

One Cysview kit will provide one dose of 50 mL Cysview solution for administration into the bladder by the healthcare professional. The solution will need to stay in your bladder for 1-3 hours.

Overdose:

If you think you, or a person you are caring for, have been given too much Cysview, contact a healthcare professional, hospital emergency department, or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

What are possible side effects from using Cysview?

These are not all the possible side effects related to use of Cysview that you may have. If you experience any side effects not listed here, tell your healthcare professional.

Like all medicines, Cysview can cause side effects in some patients. There is a risk of side effects related to the examination technique (cystoscopy) used to look inside of your bladder. The following side effects may happen after blue-light cystoscopy with Cysview.

Common side effects:

- Feeling sick (nausea);
- vomiting;
- diarrhoea;
- constipation.

Uncommon side effects:

- Headache
- not being able to sleep or difficulty going to sleep;
- higher levels of white blood cells;
- increased levels of bilirubin (this is the yellowish pigment in your bile) or
- increased liver enzymes (these would all be seen in blood test results);
- lower levels of red blood cells (anaemia),
- back pain;
- gout.

Serious Side Effects and What To Do About Them			
Symptom / Effect	Talk to Your Healthcare Professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if Severe	In All Cases	
COMMON			
Feeling unable to empty your bladder (urinary retention)		X	
Blood in your urine	X		
Pain after the examination (procedure)	X		
Fever (high temperature)	X		
RARE			
Blood infection (chills, rapid breathing, rapid heart rate, confusion, weakness, or red spots on the skin)		X	

Serious Side Effects and What To Do About Them			
Symptom / Effect	Talk to Your Healthcare Professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if Severe	In All Cases	
Burning feeling when you pass urine (caused by inflammation or infection of your bladder) Needing to pass urine more often Pain in the tube called the 'urethra' that urine passes through Feeling like you need to pass urine right away (urgency) Inflammation of the head of the penis (balanitis) Rash, itching	X		
VERY RARE			
Anaphylactic shock: a severe body reaction with symptoms such as nausea, low blood pressure, fainting, weakness, fast or slow heartbeat, chills, tremor, feeling cold		X	
Hypersensitivity (allergic) reaction with symptoms such as itching, rash, hives, swelling of the mouth, throat and extremities, difficulty breathing		X	

If you have a troublesome symptom or side effect that is not listed here or becomes bad enough to interfere with your daily activities, tell your healthcare professional.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Storage:

Store Cysview (hexaminolevulinate hydrochloride) between 15 °C–30 °C.

If not administered shortly after reconstitution, the healthcare professional will store the solution for up to 2 hours in a refrigerator between 2 °C–8 °C. If not used within 2 hours, the solution will be discarded.

Keep out of reach and sight of children.

If you want more information about Cysview:

- Talk to your healthcare professional.
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>; the manufacturer's website: www.cysview.ca, or by calling 1-833-229-1037.

This leaflet was prepared by Photocure ASA.

Cysview® is a trademark of Photocure ASA, NO-0275 Oslo, Norway.

Imported by Innomar Strategies Inc., Oakville, Ontario, L6L 0C4

Last revised MAR 21, 2024.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCYSVIEW^{MD}

Chlorhydrate d'hexaminolévulinate pour solution intravésicale
100 mg/fiole

Trousse pour la préparation de la solution intravésicale

Autres agents diagnostiques

Photocure ASA
Hoffsveien 4
0275 Oslo
Norway

Date d'approbation initiale :
2015, 01, 23

Date de révision :
21 mars 2024

Importé par:
Innomar Strategies Inc.
3470 Superior Court,
Oakville, ON L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : 273436

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2024-03
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2024-03

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	29
TABLEAU DES MATIÈRES	29
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	31
1 INDICATIONS	31
1.1 Enfants	31
1.2 Personnes âgées	31
2 CONTRE-INDICATIONS	31
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	31
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	32
4.1 Considérations posologiques	32
4.2 Dose recommandée et modification posologique	32
4.3 Reconstitution	32
4.4 Administration	36
4.5 Dose oubliée	37
5 SURDOSAGE	37
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	38
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	38
7.1 Populations particulières	40
7.1.1 Femmes enceintes	40
7.1.2 Allaitement	40
7.1.3 Enfants	40
7.1.4 Personnes âgées	40
8 EFFETS INDÉSIRABLES	41
8.1 Aperçu des effets indésirables	41
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	41

8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	42
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	42
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	43
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	44
9.4	Interactions médicament-médicament	44
9.5	Interactions médicament-aliment	44
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	44
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	44
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	44
10.1	Mode d'action	44
10.2	Pharmacodynamie	44
10.3	Pharmacocinétique	45
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	46
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	46
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	47
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	47
14	ESSAIS CLINIQUES	47
14.1	Essais cliniques selon les indications	47
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	50
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

17 INDICATIONS

Cysview (chlorhydrate d'hexaminolévulinate) est indiqué :

Comme un adjuvant à la cystoscopie en lumière blanche dans le diagnostic et le suivi du cancer de la vessie sans envahissement musculaire, incluant le carcinome in situ (CIS), pour augmenter la détection des tumeurs chez les patients avec cancer de la vessie confirmé ou soupçonné.

On doit utiliser seulement l'équipement cystoscopique approuvé, équipé des filtres nécessaires permettant tant la cystoscopie en lumière blanche que la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue (longueur d'onde de 360–450 nm). Une formation à la cystoscopie en lumière bleue, avec système de diagnostic photodynamique (PDD) approuvé, est essentielle avant d'utiliser Cysview.

Enfants

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données probantes issues des études cliniques suggèrent qu'il n'existe aucune différence globale entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité.

18 CONTRE-INDICATIONS

- Cysview n'est pas indiqué pour les patients ayant des antécédents de porphyrie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
- Cysview n'est pas indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;

19 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

De très rares cas d'hypersensibilité, y compris un choc anaphylactique, ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation de Cysview, voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. De l'équipement de soins avancés devrait être facilement disponible.

20 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Aucun ajustement posologique n'est requis.

Dose recommandée et modification posologique

50 mL de la solution Cysview de 8 mmol/L (voir 4.3 [Reconstitution](#)), sont instillés dans la vessie avec un cathéter. Initier l'examen cystoscopique dans les 30 minutes suivant l'évacuation de Cysview de la vessie, mais pas moins de 1 heure ou pas plus de 3 heures après que Cysview a été instillé dans la vessie. Si le patient n'a pas conservé Cysview dans la vessie pendant une période de 1 heure, laissé écouler un délai de 1 heure entre l'instillation de Cysview dans la vessie et le début de l'examen cystoscopique. L'efficacité de Cysview n'a pas été établie lorsque la solution est conservée dans la vessie pendant moins de 1 heure.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Reconstitution

Instructions de manipulation pour le pharmacien et les autres professionnels de la santé :

À toutes les étapes, on doit recourir à de l'équipement stérilisé en respectant les règles d'asepsie. Portez des gants pendant la procédure de reconstitution; exposition de la peau au chlorhydrate hexaminolévalinate peut augmenter le risque de sensibilisation à la drogue.

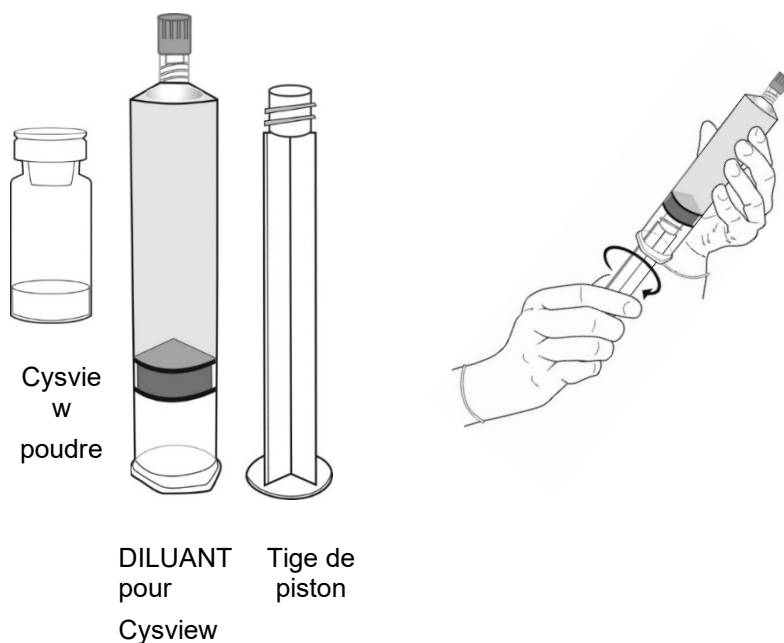


figure 1

1. Fixez la tige de piston dans le bouchon en caoutchouc de la seringue pré-remplie en tournant la tige de piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée (figure 1).

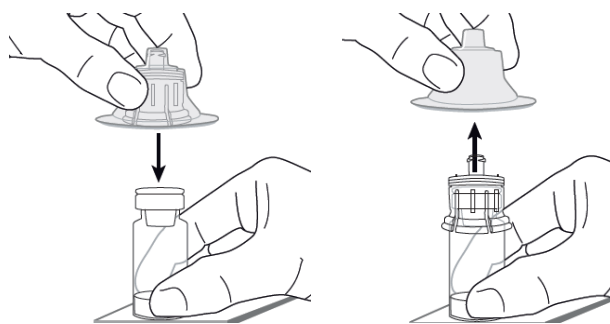


figure 2

2. Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Retirez le couvercle Tyvek^{MD} de l'emballage blister de l'adaptateur de fiole. Ne retirez pas l'adaptateur de fiole de son emballage. Placez la fiole contenant le poudre Cysview sur une surface plane. En utilisant l'emballage blister afin de tenir l'adaptateur de fiole, connectez-le à la fiole avec un mouvement vertical vers le bas.

L'adaptateur de fiole s'attache à la fiole alors que la pointe pénètre le bouchon de caoutchouc de fiole. Enlevez l'emballage blister en plastique et jetez-le. Prenez soin de ne pas toucher l'extrémité exposée de l'adaptateur de fiole (figure 2).

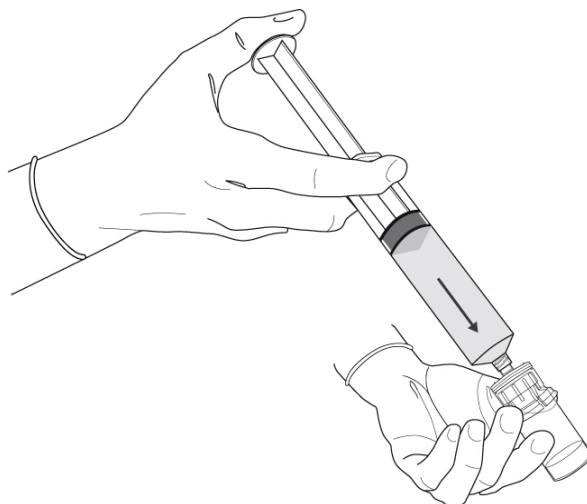


figure 3

3. Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie et conservez-le prudemment pour recollement ultérieure à la seringue (étape 6). Tenez la seringue pré-remplie en position verticale et appuyez prudemment la tige de piston vers le haut pour éliminer l'air. Connectez la seringue à l'adaptateur de fiole.

Injectez environ 10 mL de DILUANT de la seringue pré-remplie vers le bas de la fiole de poudre. La fiole devrait être remplie aux environ $\frac{3}{4}$ (figure 3).

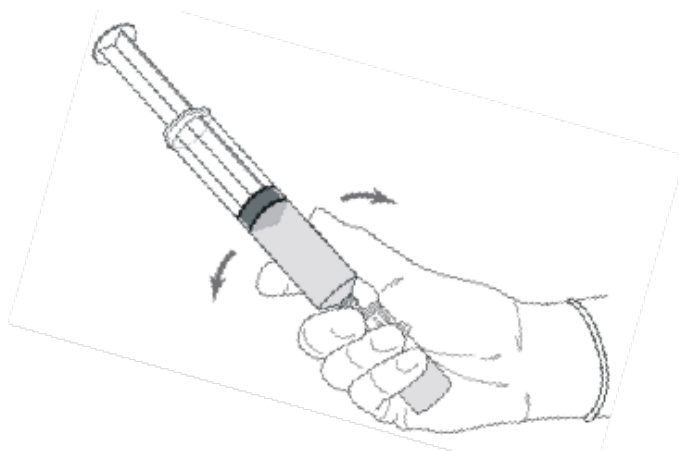


figure 4

4. Sans débrancher l'adaptateur de fiole de la fiole, tenez la fiole de poudre et la seringue avec une prise ferme (figure 4) et agitez doucement pour dissoudre la poudre dans le DILUANT. La poudre se dissout normalement presque immédiatement.

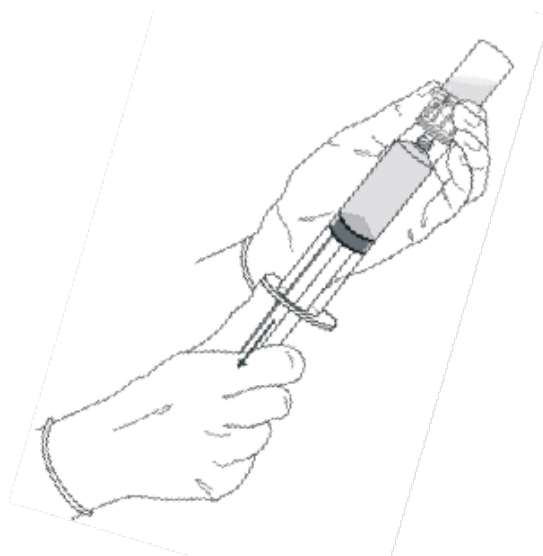


figure 5

5. Bouleversez la fiole et retirez toute la solution dissoute de la fiole de poudre dans la seringue (figure 5).

La possibilité de bloquer l'action de ventilation existe, si les grandes quantités d'air ou DILUANT sont injectés lorsque la fiole est renversée. Si cela se produit, retournez la fiole en position verticale et tirez la tige de piston vers le haut du cylindre de la seringue.

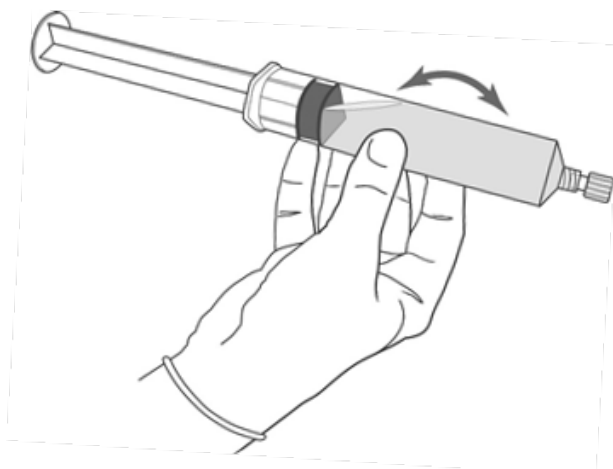


figure 6

6. Débranchez la fiole vide avec l'adaptateur de fiole de la pointe de la seringue et jetez-la. Branchez

la seringue avec le capuchon de la seringue (figure 6). Mélangez délicatement le contenu de la seringue. La solution reconstituée de Cysview est incolore à jaune pâle et limpide à légèrement opalescente, et sans particules visibles.

7. Cysview est maintenant reconstitué et prêt à l'emploi.

Sur l'étiquette de la seringue, notez la date et l'heure de la reconstitution. Après reconstitution avec le DILUANT : si la solution n'est pas administrée peu de temps après la reconstitution, elle peut être réfrigérée pendant une période maximale de 2 heures à une température entre 2 °C–8 °C dans la seringue étiquetée. Il faut jeter la solution après 2 heures.

Tableau 7- Reconstitution

Grosueur de la fiole	Volume du DILUANT à ajouter au contenu de la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration par mL
10 mL	50 mL	50 mL	1,7 mg/mL (8 mmol/L)

Administration

Instillation de la solution Cysview dans la vessie

1. À l'aide d'une technique de sondage stérile standard, insérez un cathéter urétral dans la vessie et procédez au drainage complet de la vessie.
2. Instillez lentement 50 mL de la solution Cysview dans la vessie, puis retirez le cathéter. Informez le patient que la solution doit demeurer dans la vessie pendant au moins 1 heure; ne dépassez pas une période de 3 heures. Le patient peut se lever, s'asseoir et se déplacer pendant la période entre l'instillation et le début de la procédure cystoscopique.
3. Avant la procédure, le patient doit complètement se vider la vessie. Dans le cas contraire, évacuez la solution Cysview de la vessie dans le cadre de la vidange vésicale de routine, immédiatement avant d'effectuer la procédure cystoscopique.
4. Seul le matériel de cystoscopie approuvé doit être utilisé ; il doit être muni des filtres nécessaires à la réalisation de la cystoscopie en lumière blanche conventionnelle et de la cystoscopie en lumière bleue (longueur d'onde : 360–450 nm). Les doses lumineuses délivrées au cours de la cystoscopie sont variables et dépendent de la durée de l'examen.

Examen cystoscopique

Il est essentiel de posséder une formation et des compétences avec les procédures cystoscopiques avant d'utiliser Cysview. Cysview pourrait ne pas détecter toutes les lésions malignes. Procéder d'abord à un examen cystoscopique complet de la vessie en lumière blanche conventionnelle, puis répéter

l'examen de toute la surface de la vessie en lumière bleue, à moins que la cystoscopie en lumière blanche ne révèle une inflammation considérable de la muqueuse. Ne pas procéder à la cystoscopie en lumière bleue si l'examen cystoscopique en lumière blanche révèle une inflammation étendue de la muqueuse. Les anomalies de la muqueuse vésicale pendant l'examen cystoscopique en lumière bleue sont caractérisées par la détection de fluorescence rouge, homogène et intense. Les rebords des lésions anormales sont généralement bien démarqués et contrastent avec l'urothélium normal, qui apparaît en bleu. Noter et documenter (localisation) l'emplacement et l'apparence (par ex. papillaire, plat) des lésions suspectes et des anomalies constatées en lumière blanche ou en lumière bleue.

Au cours de l'examen cystoscopique, être averti de ce qui suit :

- Une fluorescence rouge est prévue à la vidange vésicale et à l'urètre prostatique; cette fluorescence survient dans les tissus normaux et elle est généralement moins intense et plus diffuse que la fluorescence de la muqueuse vésicale associée aux lésions malignes;
- Une lumière tangentielle peut entraîner une fausse fluorescence. Afin d'éviter les fausses fluorescences, tenir l'endoscope de façon perpendiculaire et près de la paroi vésicale, alors que la vessie est distendue;
- Les faux résultats positifs de fluorescence peuvent résulter d'une lésion avec l'endoscope lors d'un examen cystoscopique précédent, ou d'une inflammation de la vessie, ou les deux;
- Des lésions malignes pourraient ne pas ressortir à la fluorescence à la suite de l'administration de Cysview, particulièrement si les lésions sont recouvertes de tissu nécrotique. La lumière bleue pourrait ne pas détecter les tumeurs T2 ayant tendance à être nécrotiques en surface, et les cellules nécrotiques ne ressortent généralement pas à la fluorescence;
- Lors de la cystoscopie en lumière bleue, éviter une exposition prolongée à la lumière bleue. Les études n'ont pas évalué le potentiel de réactions indésirables à la lumière bleue.

Effectuer une biopsie, ou une résection, ou les deux, des lésions suspectes par résection transurétrale de la vessie (TURB) seulement après avoir complété les examens cystoscopiques lumière blanche et lumière bleue avec cartographie vésicale. En recourant aux normes standard de pratique cystoscopique, obtenir des biopsies des zones anormales identifiées soit pendant l'examen en lumière blanche ou l'examen en lumière bleue, et procéder à des résections. Avant de compléter la procédure TURB, toujours s'assurer que les résections effectuées en lumière blanche et en lumière bleue sont complètes.

Dose oubliée

Sans objet.

21 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Cysview.

Aucune réaction indésirable n'a été rapportée avec des durées d'instillation supérieures à 180 minutes (jusqu'à 343 minutes dans un cas). Aucune réaction indésirable n'a été rapportée dans les

études visant à déterminer la dose et recourant à deux fois la concentration recommandée d'hexaminolévulinate.

On ne rapporte aucune expérience avec une intensité lumineuse plus grande ou prolongée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

22 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Cysview est fourni dans une trousse étiquetée « Cysview (chlorhydrate d'hexaminolévulinate) en fiole de 100 mg, trousse pour la préparation de la solution intravésicale ». Chaque trousse contient :

- 1 fiole de 100 mg de Cysview (poudre de chlorhydrate d'hexaminolévulinate) dans une fiole de verre transparent de 10 mL;
- 1 DILUANT pour Cysview, 50 mL dans une seringue de copolymère d'oléfine cyclique avec bouchon piston et tige de piston;
- 1 adaptateur de fiole pour la reconstitution.

Tableau 8– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
intravésicale	Trousse de 100 mg de Cysview pour la préparation de 1,7 mg/mL de solution d'hexaminolévulinate	Poudre : Aucune DILUANT : - Acide chlorhydrique - Chlorure de sodium - Dihydrate de phosphate disodique - Dihydrogénophosphate de potassium - Hydroxyde de sodium - Eau pour injection

23 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXOLOGIE NON CLINIQUE. Toutes les études sur le potentiel de génotoxicité se sont avérées négatives. Aucune étude à long terme pour évaluer le potentiel de cancérogénicité de Cysview n'a été effectué.

Appareil génito-urinaire

Ne pas utiliser chez les patients présentant une hématurie macroscopique.

Cysview ne doit pas être utilisé chez les patients à risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple moins de six semaines après le bacille de Calmette-Guérin (BCG) intravésical, ou la chimiothérapie, puisque l'inflammation causée par ces traitements peut fausser la fluorescence. Voir Fausse image de fluorescence.

Système immunitaire

Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité, caractérisées par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées pouvant être graves, y compris le choc, sont survenues après l'administration de Cysview, voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. Il importe de bien connaître les mesures d'urgence afin de pouvoir intervenir rapidement en cas de réactions d'hypersensibilité. Pour pouvoir agir sans tarder en cas d'urgence, il faut avoir à portée de la main les médicaments et instruments voulus, par exemple une sonde endotrachéale et un respirateur.

Le potentiel que des réactions d'hypersensibilité survenant plusieurs heures ou plusieurs jours après l'administration de Cysview ne peuvent être exclus. On recommande par conséquent d'observer le patient pendant au moins 30 minutes après l'administration de Cysview.

Considérations péri-opératoires

Échec de la détection

Cysview peut échouer à détecter certaines tumeurs vésicales, y compris des lésions malignes. Cysview ne remplace pas les biopsies au hasard ni toute autre procédure généralement effectuée lors de l'évaluation cystoscopique du cancer. Lors des essais cliniques contrôlés, Cysview a échoué à détecter jusqu'à 10 % des lésions confirmées comme étant malignes au sein du groupe d'étude du médicament. Ne pas effectuer seulement la cystoscopie en lumière bleue, au risque de rater des lésions malignes, à moins d'un examen initial de la vessie en lumière blanche.

Fausse image de fluorescence

Les zones de fluorescence détectées pendant la cystoscopie en lumière bleue pourraient ne pas indiquer une lésion de la muqueuse vésicale. Les zones de fausse fluorescence dans la muqueuse vésicale pourraient résulter d'une inflammation, d'une lésion cystoscopique, de tissu cicatriciel ou d'une biopsie de la muqueuse vésicale effectuée lors d'un examen cystoscopique antérieur. Dans les études cliniques, le taux de fausses détections positives variait de 17,3% à 43,9% en cystoscopie en lumière blanche et de 21,9-49,1% en cystoscopie en lumière bleue. Dans une étude des patients traités récemment avec une immunothérapie par BCG ou une chimiothérapie intravésicale, le taux de faux positifs en lumière bleue était 55% entre 6 semaines et 90 jours, et 41% après 90 jours; avec la lumière blanche le taux de faux positifs était de 53% et 33% dans ces intervalles de temps respectifs. Voir 14 ESSAIS CLINIQUES

La présence d'urine, ou de sang, ou les deux à l'intérieur de la vessie risque de compromettre la détection de fluorescence des tissus. Afin d'améliorer l'utilité du diagnostic de Cysview avec un système PDD approuvé :

- S'assurer de vidanger toute l'urine de la vessie avant l'instillation des liquides pour la cystoscopie;
- La vessie devrait être suffisamment distendue pour en permettre l'inspection complète;

- Procéder à une biopsie/résection des lésions de la muqueuse vésicale seulement après avoir complété la cystoscopie en lumière blanche et en lumière bleue.

Photoblanchiment

Le photoblanchiment peut survenir pendant le recours extensif à la résection guidée par fluorescence. Cependant, la régénération de fluorescence peut être constatée aux endroits maintenus « dans l'obscurité » pendant quelques minutes. Afin de minimiser le photoblanchiment, on doit recourir à la lumière blanche ayant la plus faible intensité lumineuse possible.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité et Risque tératogène

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects pour la toxicité embryofœtale, les effets tératologiques ou la fertilité de la femme, Voir 7.1.1, Femmes enceintes

Peau

Cysview peut provoquer de la sensibilisation au contact de la peau.

Populations particulières

23.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de Cysview chez les femmes enceintes. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects pour la toxicité embryofœtale, les effets tératologiques ou la fertilité de la femme, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE On ne doit utiliser Cysview pendant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

23.1.2 Allaitement

On ignore si Cysview ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés et les jeunes enfants ne peut être exclus. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Cysview.

23.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

23.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Au cours des études cliniques, il n'y a pas eu de différences globales entre les patients gériatriques et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité.

24 EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactoïde (4 cas pour >210 000 expositions) a été rapportée depuis la commercialisation de ce produit à la suite d'une exposition à Cysview.

La plupart des réactions indésirables rapportées pour Cysview ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée, survenant dans le système génito-urinaire, et tant leur nature que leur gravité étaient semblables à celles observées après la cystoscopie en lumière blanche.

Aucun risque additionnel au niveau de de l'innocuité n'a été identifié lors de l'utilisation répétée de Cysview.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors de sept essais cliniques effectués avec Cysview, les données sur l'innocuité ont été obtenues auprès de 1 628 patient. Le [Tableau 3](#) liste les réactions indésirables survenues pour ≥1% des patients lors des études cliniques contrôlées avec Cysview. La plupart des réactions indésirables ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée.

Tableau 9 : Résumé des effets indésirables survenues pour ≥1 % des patients, par système et appareil de l'organisme, descripteur et gravité dans les études contrôlées

	Cysview n=1628 Léger (%)	Cysview n=1628 Modéré (%)	Cysview n=1628 Grave (%)	Cysview n=1628 Total (%)
Blessure, empoisonnement et complications procédurales	8 (0.5%)	16 (1.0%)	0 (0.0%)	24 (1.5%)
Douleur procédurale	6 (0.4%)	14 (0.9%)	0 (0.0%)	20 (1.2%)
Troubles des systèmes rénal et urinaire	58 (3.6%)	53 (3.3%)	11 (0.7%)	109 (6.7%)
Spasmes vésicaux	19 (1.2%)	9 (0.6%)	4 (0.2%)	32 (2.0%)
Dysurie	14 (0.9%)	12 (0.7%)	0 (0.0%)	26 (1.6%)
Douleur vésicale	5 (0.3%)	15 (0.9%)	3 (0.2%)	23 (1.4%)
Hématuria	15 (0.9%)	9 (0.6%)	1 (0.1%)	25 (1.6%)

	Cysview n=1628 Léger (%)	Cysview n=1628 Modéré (%)	Cysview n=1628 Grave (%)	Cysview n=1628 Total (%)
Rétention urinaire	5 (0.3%)	10 (0.6%)	2 (0.1%)	17 (1.0%)

Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, leukocytose.

Troubles cardiaques : arythmie, tachycardie.

Affections congénitales, familiales et génétiques : phimosis.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation, diarrhée, nausées, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur à la poitrine, frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, refroidissement des extrémités, pyrexie.

Infections et infestations : cystite, sepsis, infection des voies urinaires, infection vaginale.

Blessure, empoisonnement et complications procédurales : fièvre postopératoire, hémorragie postprocédurale, rétention urinaire postopératoire.

Évaluations : élévation de la bilirubine, présence de sang dans l'urine, élévation des enzymes hépatiques, augmentation du nombre de globules blancs.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleur au dos, douleurs au flanc, spasmes musculaires.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et polypes) : récurrence de cancer de la vessie.

Affections du système nerveux : Maux de tête, étourdissements, étourdissements posturaux, migraine.

Troubles psychiatriques : dépression, désorientation, insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : distension de la vessie, calculs dans la vessie, contraction de la vessie, incontinence, urgence mictionnelle, nycturie, pollakiurie, douleur urétrale, , trouble des voies urinaires.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : balanite, douleur pénienne, enflure pénienne.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : trouble pulmonaire, râles pulmonaires.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : érythème, prurit, urticaire, dermatite de contact.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hémorragie, hypertension, hypotension.

Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Lors des essais cliniques effectués avec Cysview, aucune tendance n'a été observée quant aux paramètres hématologiques.

Effets indésirables observées après la mise en marché

De très rares cas d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique, ont été rapportés après la commercialisation de Cysview.

Les réactions indésirables dans le Tableau 4 ont été signalées de façon spontanée après la commercialisation. Seuls les effets indésirables qui ne sont pas déjà répertoriés dans la section Effets indésirables des essais cliniques ou pour lesquels la gravité, la fréquence ou le caractère ont changé sont répertoriés ci-dessous.

Tableau 10 : Rapports spontanés de réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Classe de système d'organes (MedDRA)	Fréquence	Réaction indésirable
Troubles cardiaques	Très rare	Fibrillation auriculaire, bradycardie, sténose artérielle coronaire, tachycardie
Troubles oculaires	Très rare	Irritation des yeux, photophobie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Malaise à la poitrine, frissons, inefficacité du médicament, sensation de chaleur, sensation de douleur
Troubles du système immunitaire	Très rare	Choc anaphylactoïde, hypersensibilité
Infections et infestations	Très rare	Urosepsie
Blessure, empoisonnement et complications procédurales	Très rare	Exposition accidentelle, brûlure thermique
Évaluations	Très rare	Augmentation du taux de créatinine dans le sang, diminution de la pression sanguine, protéine C-réactive élevée, ischémie du myocarde à l'électrocardiogramme, diminution de l'hémoglobine, diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du nombre de globules rouges, augmentation de la troponine T, fonctions vitales anormales, augmentation du nombre de globules blancs
Troubles du système nerveux	Très rare	Étourdissements posturaux, perte de conscience, paresthésie
Troubles rénaux et urinaires	Très rare	Anurie, irritation de la vessie, urgence mictionnelle, douleur rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très rare	Dyspnée, œdème pharyngé, œdème pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Très rare	Sueurs froides, vascularite cutanée, érythème, , lésions cutanées, nécrose cutanée, purpura vasculaire
Troubles vasculaires	Très rare	Bouffées congestives, hypotension

Les réactions indésirables sont classifiées par Classes des systèmes d'organes et fréquence à l'aide de la convention suivante : Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100 à <1/10), Peu fréquent (>1/1 000 à <1/100), Rare (>1/10 000 à <1/1 000), Très rare (<1/10 000) incluant des rapports isolés.

25 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

25.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

26 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'hexaminolévulinate (HAL HCL) est un ester du précurseur hémique, l'acide aminolévulinique. Après instillation dans la vessie, HAL HCL pénètre la muqueuse vésicale en vue de parvenir jusqu'aux cellules cancéreuses par l'espace intracellulaire des cellules muqueuses. Le produit agit comme précurseur dans la formation de protoporphyrine IX (PpIX) intermédiaire photoactive et autres porphyrines (PAP) photoactives. PpIX et PAP ont été signalés comme s'accumulant de préférence dans les cellules néoplasiques se divisant rapidement en comparaison à l'uréthélium normal, en partie à cause de l'altération de l'activité enzymatique dans les cellules néoplasiques. Après excitation lumineuse à des longueurs d'onde variant entre 360 et 450 nm, les PpIX et autres PAP reviennent à un plus faible niveau d'énergie par fluorescence, ce qui permet de les détecter et de les utiliser pour la détection cystoscopique des lésions. Une fluorescence rouge et démarquée signale les tissus tumoraux, tandis que les tissus normaux en arrière-plan apparaissent de couleur bleue foncée. Des processus semblables peuvent survenir dans les cellules enflammées.

Pharmacodynamie

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 (HAL).

Chez l'humain, il a été démontré que l'accumulation des porphyrines était plus marquée dans les tumeurs que dans l'urothélium vésical normal après l'administration de HAL HCL. Une instillation de solution HAL HCL pendant environ 60 minutes et l'illumination en lumière bleue réalisée ensuite permettent de visualiser facilement les tumeurs par fluorescence.

Lors de l'instillation dans la vessie, HAL HCL induit la formation de porphyrines photoactives (PAP) dans les cellules malignes et pré-malignes de l'urothélium. L'hexaminolévulinate (HAL), l'ingrédient actif du produit, est un ester du précurseur endogène 5-ALA dans la biosynthèse de l'hème. L'application exogène d'HAL entraîne la formation sélective de PAP dans les tissus malins et pré-malins, en partie à cause de l'activité enzymatique altérée dans le tissu néoplasique. La photodétection est obtenue par l'enrichissement préférentiel dans les tissus néoplasiques de PAP, qui deviennent fluorescents par l'illumination en lumière bleue d'une longueur d'onde appropriée. On a démontré que le contenu PAP total a augmenté par un facteur de 1,5 et les concentrations HAL de 2 à 3 ordres de grandeur.

inférieures à celles de la 5-ALA dans les carcinomes à cellules transitionnelles *in vitro* de la vessie du rat. Ainsi, HAL peut entraîner un taux plus rapide d'accumulation PAP dans les cellules cancéreuses *in vivo* en comparaison à ALA. En fonction de ses caractéristiques pharmacologiques, on a prédit que HAL serait efficace pour permettre la visualisation des tumeurs malignes et pré-malignes par la photodétection.

Marti et al ont étudié la pharmacologie de HAL. Dans une étude *in vitro*, des muqueuses humaines et porcines ont été exposées à différentes doses de HAL afin d'étudier l'accumulation et la distribution de PpIX (le principal photosensibilisateur de la porphyrine) par microspectrofluorométrie. L'étude a démontré que la distribution de PAP dans la muqueuse d'échantillons de vessie porcine et humaine à la suite de l'instillation de HAL pendant 2 heures était largement confinée à l'urothélium. HAL a produit une distribution homogène de fluorescence dans l'urothélium. Dans une étude *in vivo*, la pharmacocinétique et la distribution de PpIX ont été examinées davantage dans l'urothélium vésical humain normal et malin chez des patients atteints de cancer de la vessie et ayant reçu différentes doses de HAL. Une concentration PpIX élevée fut constatée dans les biopsies prélevées de tumeurs papillaires avec des niveaux beaucoup moins élevés dans le chorion, mais PpIX n'était pas mesurable dans les muscles lisses.

Dans une autre étude *in vitro*, on a démontré que la concentration PAP a augmenté avec le temps à un pH de 5,3 et 6,4, avec une solution de HAL HCL de 4-mM. Même si on n'a constaté aucune différence significative dans la formation de PAP à un pH variant de 5,3 à 6,4, de légères variations du pH de la solution instillée auront peu ou pas d'impact sur la formation PAP résultante. (La gamme de spécification de Cysview varie d'un pH de 5,7 à 6,2.)

Pharmacocinétique

Une étude de pharmacocinétique chez l'humain a été effectuée afin de déterminer l'étendue de l'absorption générale de [¹⁴C]- HAL HCL à la suite de l'administration intravésicale, en comparaison à l'administration intraveineuse chez des volontaires mâles en santé. La biodisponibilité générale moyenne de HAL HCL chez l'humain après administration intravésicale pendant 1 heure s'est avérée 7 % de la dose instillée. À l'analyse de l'urine évacuée après une instillation des substances marquées au [¹⁴C]-HAL HCL pendant 1 heure, un niveau moyen ¹⁴C de 96 % a été observé, à l'appui des données sur l'exposition générale obtenues des mesures plasmatiques. Dans le plasma, les substances marquées au [¹⁴C] ont démontré une élimination biphasique, alors que la demi-vie d'élimination initiale fut de 39 minutes, suivie d'une demi-vie terminale d'environ 76 heures.

Absorption

Après une instillation dans la vessie de HAL HCL (100 mg) marqué au [¹⁴C] pendant approximativement 1 heure chez des sujets sains, la biodisponibilité absolue de Cysview était 7 % (intervalle de confiance [CI] 90 % : 5 %-10 %).

Distribution :

Une analyse de sang entier n'a démontré aucune liaison significative de HAL aux érythrocytes

Métabolisme :

Une étude *in vitro* a démontré que HAL a rapidement été métabolisé dans le sang humain.

Élimination

Les substances marquées au [¹⁴C] ont démontré une élimination biphasique, alors que la demi-vie d'élimination initiale fut de 39 minutes, suivie d'une demi-vie terminale d'environ 76 heures

Populations et états pathologiques particuliers

Aucun ajustement n'est requis en fonction des sous-groupes spécifiques.

L'innocuité et l'efficacité du traitement chez l'enfant n'ont pas été établies.

27 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Cysview (chlorhydrate d'hexaminolévulinate), trousse pour la préparation de la solution intravésicale, doit être conservé à une température de 15 °C–30 °C. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver la solution reconstituée au réfrigérateur (à une température entre 2 °C–8 °C) jusqu'à 2 heures dans la seringue de 50 mL

28 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éviter tout contact de Cysview avec la peau. En cas de contact de Cysview avec la peau, laver immédiatement la peau à l'eau savonneuse et sécher, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4.3 Reconstitution, et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

29 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

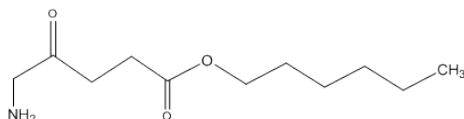
Nom propre : chlorhydrate d'hexaminolévulinate

Nom chimique : chlorhydrate d'hexaminolévulinate

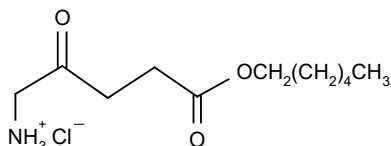
Formule moléculaire et masse moléculaire; base: $C_{11}H_{21}NO_3$, 215,29

Formule moléculaire et masse moléculaire; sel : $C_{11}H_{21}NO_3 \cdot HCl$, 251,76

Formule de structure, base :



Formule de structure, sel :



Propriétés physiochimiques: Hexaminolévulinate sous forme de sel, le chlorhydrate d'hexaminolévulinate. Le chlorhydrate d'hexaminolévulinate est une poudre blanche à légèrement jaunâtre. Solubilité dans l'eau 0,8 g/g. $pK_a = 8,16$.

Le coefficient de partage (log P) 1-octanol-eau du chlorhydrate d'hexaminolévulinate a été estimé à 1,68.

30 ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques selon les indications

L'efficacité de Cysview a été établie dans le cadre de six études de phase III, incluant toutes des patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire connu ou soupçonné. Deux études clés (Étude B305/04 et étude B308/13) sont présentées dans cette section.

Étude B305/04 :

L'étude B305/04 était une étude contrôlée de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Cysview cystoscopie en lumière bleue pour la détection du cancer papillaire (Ta et T1) de la vessie sans envahissement musculaire. Le principal objectif visait à comparer Cysview cystoscopie en lumière bleue à la cystoscopie en lumière blanche pour la détection du cancer papillaire de la vessie histologiquement confirmé chez les patients atteints d'un cancer papillaire de la vessie.

Les patients admissibles ont été répartis de façon aléatoire soit dans le groupe cystoscopie en lumière blanche (cystoscopie et TURB en lumière blanche, sans Cysview) ou dans le groupe Cysview cystoscopie en lumière bleue (instillation de Cysview, cystoscopie en lumière blanche, suivie d'une cystoscopie en lumière bleue et TURB en lumière blanche et lumière bleue). La répartition aléatoire a été stratifiée afin d'assurer une distribution égale des patients avec cancer papillaire récurrent de la vessie entre les deux groupes.

Les deux groupes à l'étude ont été répartis équitablement en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de leur taille et de leur poids. La majorité des patients (sur la base d'une intention de traiter) dans les deux groupes de l'étude étaient âgés de 65 ans ou plus (Cysview cystoscopie en lumière bleue : 66,6 %; cystoscopie en lumière blanche : 68,4 %), et de sexe masculin (Cysview cystoscopie en lumière bleue : 76,2 %; cystoscopie en lumière blanche : 78,7 %). Presque tous les patients étaient de type caucasien (Cysview cystoscopie en lumière bleue : 92,3 %; cystoscopie en lumière blanche : 95,6 %).

Résultats de l'étude

En résumé, Cysview cystoscopie en lumière bleue a été en mesure de détecter une proportion significative de tumeurs Ta ou T1 non détectées en recourant seulement à la cystoscopie en lumière blanche standard.

Le critère principal de détection était la proportion de patients Cysview présentant des tumeurs histologiquement confirmées (Ta ou T1), avec au moins l'une de ces tumeurs détectée par Cysview cystoscopie en lumière bleue, mais pas avec la cystoscopie en lumière blanche. L'un des critères secondaires consistait à déterminer la proportion des faux résultats positifs des lésions en recourant à Cysview cystoscopie en lumière bleue et à la cystoscopie en lumière blanche.

Tableau 11 : Résultats de l'étude B305/04 pour la détection du cancer papillaire (Ta et T1) de la vessie sans envahissement musculaire: Analyse de l'intention de traiter

Paramètre	Groupe Cysview cystoscopie en lumière bleue n = 365 patients
Nombre de patients présentant au moins une lésion Ta ou T1 histologiquement confirmée	286
Nombre (%) de patients présentant au moins une lésion Ta ou T1 histologiquement confirmée, constatée par la cystoscopie avec Cysview cystoscopie en lumière bleue, mais pas avec la cystoscopie en lumière blanche	47 (16,4 %)
(IC 99 %)	(11,2 % – 22,8 %)
Valeur-p*	0,0010

IC = Intervalle de confiance

*valeur-p bilatérale à un niveau de signification de 0,01 pour un écart de 0,1

Dans l'étude B305/04, 16,4 % des patients présentaient au moins une lésion Ta ou T1 constatée par Cysview cystoscopie en lumière bleue et non constatée par la cystoscopie en lumière blanche ($p = 0,0010$).

Le taux de détection des faux résultats positifs pour Cysview cystoscopie en lumière bleue était 12,1 %, alors que le taux de détection des faux résultats positifs pour Cysview cystoscopie en lumière bleue était 10,6 % dans le groupe Cysview cystoscopie en lumière bleue et 9,8 % dans le groupe cystoscopie en lumière blanche.

Étude B308/13 :

L'innocuité et l'efficacité de Cysview cystoscopie en lumière bleue pour la détection du cancer de la vessie lors d'une cystoscopie de surveillance furent étudiés dans une seconde étude clé contrôlée, prospective, ouverte et comparative chez le patient. Cysview fut administré par instillation vésicale à des patients adultes atteints d'un cancer de la vessie suivis pour récurrence tumorale (n=304). L'âge moyen des patients était 69 ans (35 à 92); 80% était mâle et 89% caucasien. Après l'évacuation de la vessie d'une cystoscopie en lumière blanche standard, suivi de Cysview cystoscopie en lumière bleue. Sur 304 patients, 107 avaient des lésions visuellement soupçonnées d'être malignes basé sur les résultats de Cysview cystoscopie en lumière bleue ou de cystoscopie en lumière blanche; 103 de ces patients furent référés à la salle opération en-dedans de 6 semaines for une instillation répétitive de Cysview suivi par une cystoscopie rigide en lumière blanche et en lumière bleue. Dans la salle d'opération, des biopsies furent faites pour confirmer la malignité et les lésions soupçonnées furent retirées chirurgicalement par TURB. Un panel centralisé a fait une évaluation pathologique à l'aveugle.

Pour les cystoscopies de surveillance, l'efficacité de Cysview cystoscopie en lumière bleue fut évaluée dans cette étude comme étant la proportion des patients avec une histologie confirmée de malignité pour lesquels la malignité fut détecté seulement avec Cysview cystoscopie en lumière bleue mais pas avec une cystoscopie en lumière blanche. La proportion fut comparée avec un seuil proposé de 0.5%. De ces 103 patients, 63 avaient au moins une lésion maligne confirmée, incluant 13 (20,6%, $p < 0.0001$) patients pour lesquels la malignité fut détecté seulement par Cysview cystoscopie en lumière bleue, 1 (1,6%) patient pour lequel la malignité fut détecté seulement par la cystoscopie en lumière blanche, et 49 (77,8%) patients pour lesquels la malignité fut détecté à la fois par Cysview cystoscopie en lumière bleue et la cystoscopie en lumière blanche.

L'efficacité de Cysview cystoscopie en lumière bleue pour la détection de CIS fut évaluée dans cette étude comme étant la proportion des patients avec une ou plusieurs lésions CIS détecté avec Cysview cystoscopie en lumière bleue et aucune avec une cystoscopie en lumière blanche. L'évaluation a comparé les lésions détectées durant l'examen cystoscopique dans la salle d'opération aux résultats pathologiques. La proportion de ces patients fut comparée avec un seuil proposé de 0.1%. De ces 63 patients avec lésions confirmées, 26 patients avaient au moins une lésion CIS, incluant 9 (34,6%, $p < 0.0001$) patients pour lesquels au moins une de ces lésions CIS fut détectée seulement avec Cysview cystoscopie en lumière bleue et aucune avec une cystoscopie en lumière blanche. Deux patients eurent au moins une lésion CIS détectée seulement par une cystoscopie en lumière blanche et aucune par Cysview cystoscopie en lumière bleue, et 15 patients avaient des lésions CSI détectées à la fois par Cysview cystoscopie en lumière bleue et la cystoscopie en lumière blanche.

Certains patients avaient des lésions soupçonnées au moment de l'examen de surveillance qui s'avèrent plus tard non malignes (faux positif). Des 103 patients qui pouvaient être évalués, 20 ont eu un faux positif pour des lésions détectées seulement avec Cysview cystoscopie en lumière bleue (19,4%, 95% CI: 12,3% à 28,4%). En comparaison, de faux positifs pour des lésions chez trois patients furent détectés par cystoscopie en lumière blanche seulement (2,9%, 95% CI: 0,6% à 8,3%). De faux positifs pour des lésions furent détectés pour dix-sept patients (16,5%) par Cysview cystoscopie en lumière bleue et par cystoscopie en lumière blanche.

Il y a eu 315 lésions détectées durant la cystoscopie en salle d'opération. La détection des lésions par type de malignité, incluant les faux positifs détectés, est montrée dans le Tableau 6.

Tableau 12 : Détection des lésions par type de malignité tel que vérifié dans la salle d'opération

Type de malignité	Détecté par lumière blanche et lumière bleue	Détecté par lumière blanche seulement	Détecté par lumière bleue seulement
CIS, n=43	24	3	16
Ta, n=94	61	9	24
T1, n=10	7	0	3
T2-T4, n=5	5	0	0
PUNLMP** n=3	2	0	1
Faux positif n=160	65	22	73
Nombre total de lésions	164	34	117

** néoplasie urothéliale papillaire de faible potentiel malin

31 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

32 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les études chez des rats et des chiens n'ont indiqué aucun facteur de risque de toxicité générale.

Des études de tolérance intravésicale de sept jours, sans exposition lumineuse, ont été effectuées chez des rats et des chiens. Chez les rats, l'étude a démontré des cas de leucocytose, suggérant une activité pro-inflammatoire de l'HAL. Des cas d'azotémie, d'urine de couleur rouge et de perte pondérale ont aussi été constatés. Chez les chiens traités par HAL, on a rapporté une augmentation marginale de l'incidence et de la gravité des cellules transitionnelles hyperplasiques et basophiles dans l'épithélium urinaire.

Un test local des ganglions lymphatiques chez la souris, alors que Cysview a été appliqué topiquement à chaque pavillon de l'oreille, visait à évaluer l'antigénicité. Le seuil potentiel de sensibilisation cutanée, tel qu'indiqué par l'indice de prolifération, est 3. Les résultats dans le tableau suivant indiquent que l'indice de prolifération surpassait le seuil à des doses de ≥ 10 % m/v (≥ 5 mg/animal). Par conséquent, HAL fut considéré comme un sensibilisateur modéré à fort.

Niveau de la dose (% m/v)	10 %	25 %	50 %
Indice de prolifération	4,9	18,7	18,6

Cancérogénicité : Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée.

Génotoxicité : La génotoxicité potentielle a été étudiée *in vitro* avec les cellules procaryotiques et eucaryotiques en présence et en l'absence d'illumination photoactivante et *in vivo*. Toutes les études sur le potentiel génotoxique se sont avérées négatives (test d'Ames, test TK, modèle cellulaire du micronoyau *in vivo*, aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamster, et tests des comètes sur des échantillons vésicaux d'une étude locale de tolérance chez le chien avec activation en lumière bleue).

Toxicologie pour la reproduction et le développement : La toxicité sur la reproduction des rats et des lapins a été étudiée. Les incidences de mortalité embryo-fœtale, le poids à la naissance, ainsi que les anomalies fœtales et leurs variantes, y compris les paramètres d'ossification squelettique, n'ont indiqué aucun effet attribuable au traitement. L'étude chez les rats ne rapporte aucun effet sur la fertilité des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce.

Pharmacocinétique non clinique

Les études de pharmacocinétique *in vivo* décrites ont été effectuées avec les mêmes espèces et les mêmes souches que celles utilisées pour les études de toxicité. À l'exception du radiomarquage, les formulations utilisées dans les études de pharmacocinétique étaient semblables à celles des études de toxicité. De plus, une étude de pharmacocinétique recourant au radiomarquage du HAL HCl a été effectuée chez l'humain afin d'évaluer l'étendue de la fixation générale dans la vessie, de même que des paramètres pharmacocinétiques importants.

Malgré le fait que la méthode d'analyse des concentrations plasmatiques fut validée, l'instabilité du HAL HCl dans le plasma humain et le sang entier dans toutes les conditions de conservation évaluées empêche de déterminer l'exposition générale après administration. Par conséquent, [¹⁴C]- HAL HCl a été utilisé dans d'autres études afin de permettre de déterminer l'absorption, la pharmacocinétique et la distribution de HAL HCl.

Une étude a aussi été effectuée afin de déterminer la stabilité de HAL HCl *in vitro*, à la suite d'une incubation avec de l'urine humaine à 37 °C. Pendant l'instillation dans la vessie, HAL HCl sera dilué par l'urine; par conséquent, cette étude visait à voir toute dégradation de HAL HCl pouvant survenir. La stabilité de HAL HCl a été constatée pendant la période expérimentale; il y avait peu de variation de concentration entre les analyses répétées d'urine à chaque intervalle temporel; et aucune différence nette de concentration de HAL HCl entre l'urine masculine, féminine ou les solutions tampons de contrôle.

Les études d'absorption et de pharmacocinétique avec [¹⁴C]- HAL HCl ont été menées sur des rats et des chiens afin d'évaluer l'exposition générale après l'administration intravésicale. La biodisponibilité de [¹⁴C]- HAL HCl était de 36 % chez le rat et de 22 % chez le chien.

Une étude *in vitro* publiée par Marti et al¹ a démontré que la distribution des porphyrines PAP traversait la muqueuse des échantillons de vessie porcine et humaine à la suite de l'administration de HAL, l'acide 5-amino-lévulinique (5-ALA) plus la désferrioxamine (DES), et 5-ALA seul pendant 2 heures était largement confinée à l'urothélium. 5-ALA+DES et surtout HAL ont entraîné une distribution plus homogène dans l'urothélium que le 5-ALA.

Une étude sur la distribution de la radioactivité a été effectuée avec des rats femelles Sprague Dawley (à l'aide de l'autoradiographie quantitative du corps entier) à la suite d'une administration intravésicale

unique de [¹⁴C]- HAL HCl. Ces analyses ont démontré que la radioactivité était rapidement absorbée et largement distribuée, mais on n'a constaté apparemment aucune accumulation de radioactivité dans les organes ou les tissus. Il a été démontré que [¹⁴C]-HAL HCl traverse la barrière hémato-encéphalique. Une étude d'immunité pharmacologique SNC iv chez des rats a démontré des signes concordants d'un effet sur le SNC. Ces signes incluaient des tremblements, des soubresauts musculaires, des réactions de sursaut exagéré, des changements de l'activité locomotrice et de tonus musculaire. Ces signes ont été notés immédiatement après la prise et résolus dans les 60 minutes suivant la prise. Il a été noté que lorsque la vitesse de perfusion était réduite du bolus à 1 mL/min, aucun signe n'a été noté chez les animaux recevant la dose intermédiaire de 30 mg/kg, indiquant qu'une élévation rapide de HAL HCl dans le sang était importante à l'apparition des signes. L'élimination fut pratiquement complète dans les 48 heures suivant la prise. La majorité de la radioactivité fut éliminée par voie urinaire (28,4 %-34,7 %), les selles (17,1 %-21,8 %), et l'air expiré (16,4 %-18,8 %). Le principal métabolite détecté dans les selles était [¹⁴C]- HAL HCl inchangé.

Une étude sur le métabolisme a été menée afin d'identifier des métabolites sélectionnés de HAL HCl dans le plasma de rats, à la suite d'un dosage intravésical avec [¹⁴C]- HAL HCl. Les échantillons de sang ont été recueillis 1 heure après le dosage et le plasma préparé. La nature des métabolites de HAL HCl a été examinée dans les échantillons de plasma à l'aide de radio-HPLC et LC/MS-MS. Les normes de référence de [¹⁴C]- HAL HCl et [¹⁴C]-5-ALA ont été analysées à des fins comparatives à l'aide de cette méthode. Deux métabolites majeurs et plusieurs métabolites mineurs ont été détectés dans les échantillons de plasma. Aucune de ces concentrations maximales ne présentait de co-élution avec les normes de références. Les deux métabolites majeurs possédaient un poids ion moléculaire de 227, mais leur structure était différente. Les structures des métabolites n'ont pu être déterminées, mais l'analyse LC/MS-MS a confirmé que les deux métabolites majeurs n'étaient pas ALA ou HAL HCl. Il a été proposé qu'une des concentrations maximales était identique au produit de la dimérisation de P-5007 (2,5-(β-carboxyéthylique)dihydropyrazine).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CYSVIEW®**

Chlorhydrate d'hexaminolévulinate pour solution intravésicale

100 mg/fiole

Trousse pour la préparation de la solution intravésicale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Cysview et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Cysview.

Mises en garde et précautions importantes

De très rares cas d'hypersensibilité (réaction allergique), y compris un choc anaphylactique, ont été rapportés lors de l'utilisation de Cysview. Avertissez votre professionnel de la santé si vous pensez avoir une réaction allergique pendant votre procédure

Pour quoi Cysviewest-il utilisé?

Ce médicament aide à l'identification du cancer de la vessie. Il est administré avant que votre médecin n'utilise un dispositif spécial appelé un « cystoscope », pour examiner l'intérieur de votre vessie. Le cystoscope aide à voir les tumeurs éventuelles, et Cysview contribue à ce processus en permettant la détection de la fluorescence rouge des cellules tumorales sous lumière bleue. Le médicament est utilisé en plus de la procédure avec la lumière blanche généralement utilisée. Après la détection des cellules tumorales, toutes les cellules anormales identifiées en lumière bleue et en lumière blanche sont enlevées.

Comment Cysview agit-il?

Cysview est administré dans votre vessie avec un cathéter 1 heure avant le moment prévu pour votre examen cystoscopique en salle d'opération. Ceci permet à Cysview d'être capté par les cellules tumorales de la paroi de la vessie. La lumière bleue fournie par l'équipement cystoscopique utilisé pendant l'examen permet la détection de la fluorescence rouge des tumeurs.

Quels sont les ingrédients dans Cysview?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate d'hexaminolévulinate

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique

Chlorure de sodium

Dihydrate de phosphate disodique

Dihydrogénophosphate de potassium

Hydroxyde de sodium

Eau pour injection

Cysview est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Cysview est fourni sous forme de trousse étiquetée «Cysview (chlorhydrate d'hexaminolévulinate) pour la préparation de la solution intravésicale ». Chaque trousse contient :

- 1 fiole de Cysview (poudre de chlorhydrate d'hexaminolévulinate) 100 mg dans une fiole de verre transparent de 10 mL;
- 1 DILUANT pour Cysview, 50 mL dans une seringue pré-remplie;
- 1 adaptateur de fiole.

Ne prenez pas Cysview si :

- Si vous avez une affection appelée « porphyrie » (une maladie du sang rare et héréditaire);
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient de Cysview (voir Ingrédients non médicinaux).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Cysview, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Vous voyez du sang dans votre urine;
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Les conditions suivantes peuvent entraîner des réactions locales dans votre vessie, ce qui peut compliquer la tâche de votre professionnel de la santé pour interpréter ce qu'il voit pendant l'examen :

- Si vous souffrez d'une infection urinaire ou d'une sensation de brûlure lors du passage de l'urine;
- Si vous avez eu le traitement par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) ou subi une chimiothérapie de la vessie depuis moins de six semaines;
- Si vous avez récemment subi une opération de la vessie.

Ce produit sera administré par un professionnel de la santé avec un cathéter. Cysview peut causer l'irritation de la peau. En cas de contact ou de déversement accidentel de Cysview sur la peau, lavez la peau à l'eau savonneuse puis séchez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment prendre Cysview :

- Cysview vous sera administré par un professionnel de la santé avec un cathéter avant votre procédure.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre condition pendant au moins 30 minutes après l'administration de Cysview, en cas de réactions allergiques éventuelles.

Dose habituelle :

Une trousse Cysview fournit une dose de 50 mL de solution Cysview administrée dans la vessie par un professionnel de la santé. Après l'administration, la solution sera laissée dans votre vessie pendant 1 à 3 heures.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Cysview, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cysview?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez Cysview. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Cysview peut entraîner des effets secondaires chez certains patients. Il existe un risque d'effet secondaire en raison de la technique d'examen (cystoscopie) utilisée pour examiner l'intérieur de votre vessie. Les effets secondaires suivants peuvent survenir après la cystoscopie en lumière bleue avec Cysview.

Effets secondaires courants :

- Se sentir mal (nausées);
- Vomissements;
- Diarrhée;;
- constipation.

Effets secondaires peu courants :

- Maux de tête;
- difficulté à dormir ou à s'endormir;
- niveaux plus élevés de globules blancs;
- niveaux élevés de bilirubine (le pigment jaune dans votre bile);
- augmentation des enzymes dans le foie (ce qui serait constaté par les résultats des analyses sanguines);
- baisse du nombre de globules rouges (anémie);
- douleur au dos;
- goutte.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Se sentir incapable de vider la vessie (rétention urinaire)		x	
Sang dans l'urine	x		
Douleur après la procédure d'examen	x		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fièvre (température élevée)	x		
RARE			
Infection sanguine (frissons, respiration rapide, rythme cardiaque rapide, confusion, faiblesse musculaire, et taches rouges sur la peau)		x	
Sensation de brûlure au passage de l'urine (causée par l'inflammation ou l'infection de la vessie) Besoin d'uriner plus souvent Douleur dans le canal (appelé urètre) dans lequel passe l'urine Sensation d'avoir besoin d'uriner immédiatement (urgence) Inflammation du gland du pénis (balanite) Éruption cutanée, prurit	x		
TRÈS RARE			
Choc anaphylactique : une réaction grave du corps accompagnée de symptômes tels des nausées, baisse de tension artérielle, évanouissement, faiblesse, rythme cardiaque rapide ou lent, frissons, soubresauts musculaires, sensation de froid		x	
Réaction d'hypersensibilité (allergie) accompagnée de symptômes tels des démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des extrémités, difficultés à respirer		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Cysview (chlorhydrate d'hexaminolévilinate) doit être conservé entre 15 °C–30 °C.

Si la solution n'est pas administrée peu de temps après la reconstitution, le professionnel de la santé peut la réfrigérer pendant une période allant jusqu'à 2 heures à une température entre 2 °C–8 °C. Il faut jeter la solution après 2 heures.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Cysview:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) , le site Web du fabricant : www.cysview.ca , ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-229-1037.

Le présent dépliant a été rédigé par Photocure ASA.

CysviewMD est une marque déposée de Photocure ASA, NO-0275 Oslo, Norvège

Importés par Innomar Strategies Inc., Oakville, Ontario, L6L 0C4.

Dernière révision 21 mars 2024.