

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

**PrCYSVIEW<sup>MD</sup>**

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.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	14
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action .....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	17
10.3	Pharmacocinétique .....	18
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>20</b>
14.1	Essais cliniques selon les indications .....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>23</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>26</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 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.

#### **1.1 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.

#### **1.2 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.

### **2 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](#);

### **3 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.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Aucun ajustement posologique n'est requis.

### 4.2 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.

### 4.3 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 hexaminolévinolate peut augmenter le risque de sensibilisation à la drogue.

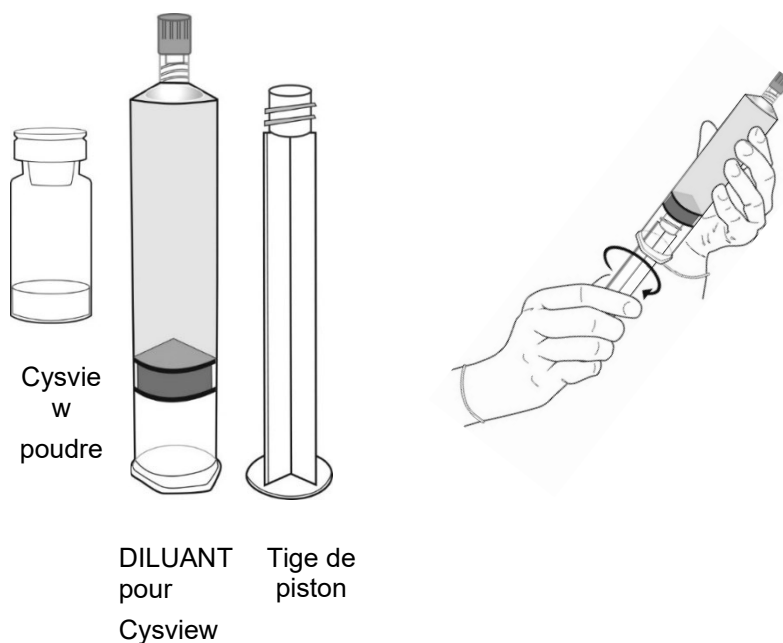
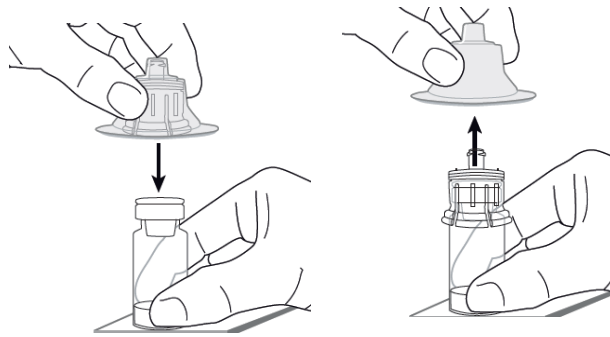


figure 1

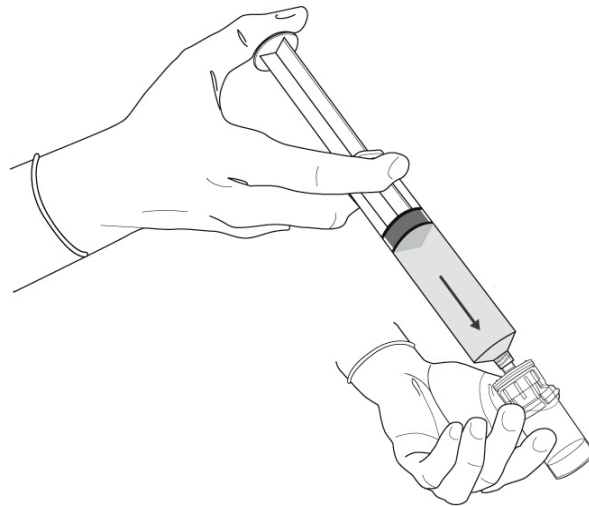
1. Fixez la tige de piston dans le bouchon en caoutchouc de la seringue pré-remplie en tournant la tige de piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée ([figure 1](#)).



**figure 2**

2. Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Retirez le couvercle Tyvek<sup>MD</sup> 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.

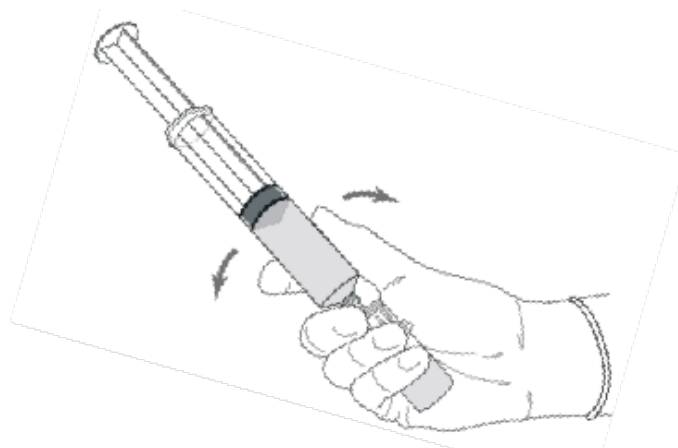
L'adaptateur de fiole s'attache à la fiole alors que la pointe pénètre le bouchon de caoutchouc de fiole. Enlevez l'emballage blister en plastique et jetez-le. Prenez soin de ne pas toucher l'extrémité exposée de l'adaptateur de fiole (figure 2).



**figure 3**

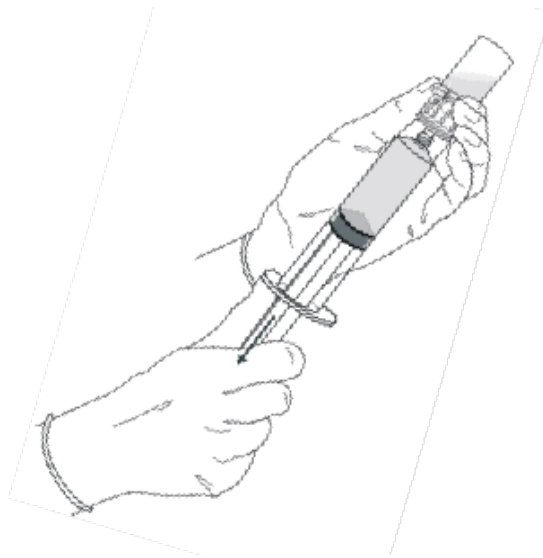
3. Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie et conservez-le prudemment pour recollement ultérieure à la seringue (étape 6). Tenez la seringue pré-remplie en position verticale et appuyez prudemment la tige de piston vers le haut pour éliminer l'air. Connectez la seringue à l'adaptateur de fiole.

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**

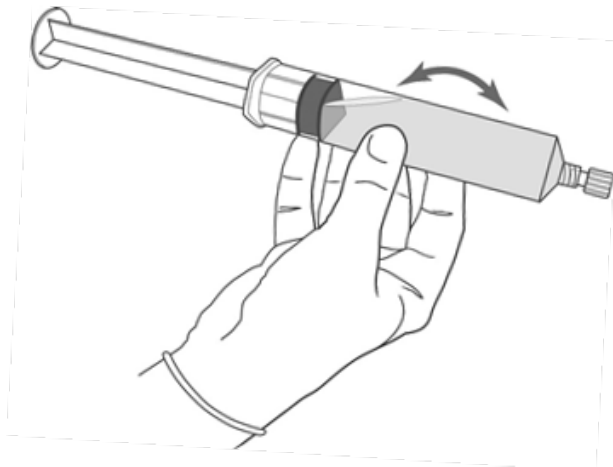
4. Sans débrancher l'adaptateur de fiole de la fiole, tenez la fiole de poudre et la seringue avec une prise ferme (figure 4) et agitez doucement pour dissoudre la poudre dans le DILUANT. La poudre se dissout normalement presque immédiatement.



**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 1- 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)

#### 4.4 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.

#### **4.5 Dose oubliée**

Sans objet.

### **5 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.

## 6 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 2– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
intravesicale	Trousse de 100 mg de Cysview pour la préparation de 1,7 mg/mL de solution d'hexaminolévulinate	Poudre : Aucune DILUANT : <ul style="list-style-type: none"><li>- Acide chlorhydrique</li><li>- Chlorure de sodium</li><li>- Dihydrate de phosphate disodique</li><li>- Dihydrogénophosphate de potassium</li><li>- Hydroxyde de sodium</li><li>- Eau pour injection</li></ul>

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

### Cancérogène et mutagène

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.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 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.

#### **7.1.2 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 exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Cysview.

#### **7.1.3 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

#### **7.1.4 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.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 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.

### 8.2 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  $\geq 1\%$  des patients lors des études cliniques contrôlées avec Cysview. La plupart des réactions indésirables ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée.

**Tableau 3 : Résumé des effets indésirables survenues pour  $\geq 1\%$  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 (%)
<b>Blessure, empoisonnement et complications procédurales</b>	<b>8 (0.5%)</b>	<b>16 (1.0%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>24 (1.5%)</b>
Douleur procédurale	6 (0.4%)	14 (0.9%)	0 (0.0%)	20 (1.2%)
<b>Troubles des systèmes rénal et urinaire</b>	<b>58 (3.6%)</b>	<b>53 (3.3%)</b>	<b>11 (0.7%)</b>	<b>109 (6.7%)</b>
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%)
Hematuria	15 (0.9%)	9 (0.6%)	1 (0.1%)	25 (1.6%)

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

### 8.3 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.

### 8.4 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.

## 8.5 Effets indésirables observés 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 4 : **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.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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'urothélium 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.

### 10.2 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.)

### 10.3 Pharmacocinétique

Une étude de pharmacocinétique chez l'humain a été effectuée afin de déterminer l'étendue de l'absorption générale de [<sup>14</sup>C]- 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 [<sup>14</sup>C]-HAL HCL pendant 1 heure, un niveau moyen <sup>14</sup>C 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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C] 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.

## **11 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

## **12 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

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

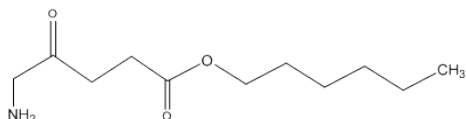
Nom propre : chlorhydrate d'hexaminolévulinate

Nom chimique : chlorhydrate d'hexaminolévulinate

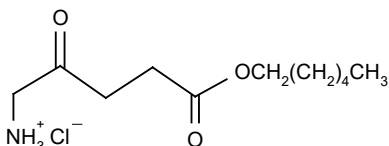
Formule moléculaire et masse moléculaire; base:  $C_{11}H_{21}NO_3$ , 215,29

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.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 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 5 : 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 6 : 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

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 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  $\geq 10\%$  m/v ( $\geq 5$  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, [<sup>14</sup>C]- 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 [<sup>14</sup>C]- HAL HCl ont été menées sur des rats et des chiens afin d'évaluer l'exposition générale après l'administration intravésicale. La biodisponibilité de [<sup>14</sup>C]- HAL HCl était de 36 % chez le rat et de 22 % chez le chien.

Une étude *in vitro* publiée par Marti et al<sup>1</sup> 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 déferrérioxamine (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 [<sup>14</sup>C]- 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]- 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 [<sup>14</sup>C]- 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 [<sup>14</sup>C]- HAL HCl et [<sup>14</sup>C]-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-carboxyéthyl)quinoxaline).

## 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	
<b>COURANT</b>			
Se sentir incapable de vider la vessie (rétention urinaire)		x	
Sang dans l'urine	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	
Douleur après la procédure d'examen	x		
Fièvre (température élevée)	x		
<b>RARE</b>			
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		
<b>TRÈS RARE</b>			
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](http://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.