

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADSTILADRIN 3×10^{11} вирусни частици/ml интравезикална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Надофараген фираденовек е лекарствен продукт за генна терапия, който вгражда гена за експресия на човешкия интерферон- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) в клетките на пикочния мехур. Това е нерепликиращ се рекомбинантен аденовирусен вектор тип 5, съдържащ кДНК на трансгена IFN $\alpha 2b$ под контрола на цитомегаловирусния незабавен-ранен промотор.

Надофараген фираденовек се произвежда в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа 20 ml суспензия на надофараген фираденовек (nadofaragene firadenovec) с концентрация 3×10^{11} вирусни частици (vp)/ml.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа 9,6 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Интравезикална суспензия

Опалесцентна, безцветна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ADSTILADRIN е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неповлияващ се от *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) немускулноинвазивен рак на пикочния мехур (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) с карцином *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS) със или без папиларни тумори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и провежда в клинични центрове и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти с NMIBC.

Дозировка

Препоръчителната доза ADSTILADRIN е 75 ml с концентрация 3×10^{11} вирусни частици (vp)/ml, прилагана чрез интравезикално инстилиране на всеки три (3) месеца.

Максималната продължителност на лечението трябва да се определя въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимост на пациента. Трябва да се прави оценка на отговора преди всяко инстилиране и лекарственият продукт да се преустанови в случай на високостепенен (high-grade, HG) рецидив или неприемлива токсичност.

Предварително лечение с антихолинергично средство

Препоръчва се премедикация с единична доза антихолинергичен лекарствен продукт преди всяко инстилиране (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години.

Чернодробно или бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ADSTILADRIN не са установени при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата при тези пациенти.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ADSTILADRIN в педиатричната популация за показанието лечение на NMIBC, неповлияващ се от BCG, със или без папиларни тумори.

Начин на приложение

ADSTILADRIN е предназначен само за интравезикално инстилиране.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

ADSTILADRIN трябва да се размрази и да се приготви за интравезикално инстилиране преди приложение. За указания относно приготвянето и приложението вижте точка 6.6.

Интравезикално инстилиране

- При асептични условия поставете прав или интермитентен уринарен катетър с проксимален фуниеvidен отвор, който да побере луер лок адаптера, в пикочния мехур. За инстилиране на ADSTILADRIN използвайте само катетри, изработени от винил/PVC (непокрити или покрити с хидрогел), червен каучук или силикон. Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици.
- Използвайте катетъра, за да изпразните напълно пикочния мехур преди инстилирането. Не изваждайте катетъра, той трябва да остане на мястото си за инстилиране на продукта.
- Прикрепете луер лок края на адаптера на катетъра към спринцовката, съдържаща ADSTILADRIN, и вкарайте заострения край на адаптера на катетъра във фуниеvidния отвор на катетъра.
- Инстилирайте бавно 75 ml ADSTILADRIN в пикочния мехур през катетъра, като се уверите, че е приложен целият обем.
- След инстилирането извадете катетъра.
- Задръжте ADSTILADRIN в пикочния мехур за 1 час. През едночасовото време на задържане променяйте позицията на пациента на всеки 15 минути от ляво надясно, по гръб и по корем, за да се постигне максимална експозиция на повърхността на пикочния мехур. Променяйте положението на пациента приблизително на всеки 15 минути. Ако по време на задържането пациентът получи спазми на пикочния мехур или преждевременно уриниране, обръщането му може да бъде коригирано или преустановено.

- Изтеглете ADSTILADRIN от пикочния мехур чрез уринарен катетър или пациентът може да уринира и да изпразни изцяло пикочния мехур след изтичане на 1 час.
- Дезинфекцирайте отделената урина в продължение на 15 минути с 2 чаши препарат с вируцидно действие (напр. домакинска белина), преди да пуснете водата в тоалетната. Инструктирайте пациента да прави това след всяко уриниране през първите 2 дни след всяко лечение (вж. също точка 4.4.)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Риск от мускулноинвазивен и метастатичен рак на пикочния мехур при отложена цистектомия

Отлагането на цистектомията при пациенти с CIS, които не се повлияват от BCG, със или без папиларни тумори, може да доведе до развитие на мускулноинвазивен или метастатичен рак на пикочния мехур.

От 107 пациенти с CIS, лекувани с ADSTILADRIN в проучването CS-003, 7,5% (n = 8) са с прогресия до мускулноинвазивен (pT2 или по-висок) и/или метастазирал в лимфните възли (pN+) рак на пикочния мехур. При четирима пациенти е наблюдавана прогресия по време на лечението при първи рецидив, като медианата на времето от първата доза до прогресията е 686 дни (диапазон: 76-1178). Останалите четирима пациенти са прекатегоризирани по време на цистектомията, като медианата на времето от персистиране или рецидив на CIS до цистектомията е 235 дни (диапазон: 64-335).

Ако пациентите с CIS, които са подходящи за цистектомия, нямат пълен отговор на лечението след 3 месеца или ако CIS се повтори, трябва да се обмисли цистектомия. Рискът от развитие на мускулноинвазивен или метастатичен рак на пикочния мехур се увеличава с отлагането на цистектомията при наличие на персистиращ CIS.

Инфекция на пикочните пътища

Инфекция на пикочните пътища трябва да се изключва преди всяко инстилиране в пикочния мехур (възпалението на лигавицата на пикочния мехур може да повиши риска от разпространение по кръвен път на ADSTILADRIN). Ако по време на терапията бъде диагностицирана инфекция на пикочните пътища, терапията трябва да се преустанови, докато пациентът стане асимптомен и лечението с антибиотици приключи.

Медицински специалисти с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност и бременни жени

Медицинските специалисти, които са с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност или са бременни жени, не трябва да приготвят, прилагат или влизат в контакт с ADSTILADRIN поради теоретичния риск от аденовирусна инфекция (вж. точка 6.6).

Имунокомпрометиран пациенти

Имунокомпрометиран пациенти, включително тези, които получават имunosупресивно лечение, не трябва да влизат в контакт с ADSTILADRIN поради теоретичния риск от аденовирусна инфекция.

Отделяне на вектора

Пациентите трябва да бъдат инструктирани преди уриниране да добавят в тоалетната чиния две чаши препарат с вируцидно действие (напр. домакинска белина като 5% натриев хипохлорит) и да изчакаят 15 минути, преди да пуснат водата. Това трябва да се прави през първите 2 дни след всяко лечение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да си мият ръцете след ползване на тоалетната.

Увреждане на пикочните пътища и замърсяване

Поради интравезикалния начин на приложение трябва да се внимава да не се травмират пикочните пътища и да не се въведат замърсители в пикочната система.

Контрацептивни мерки при мъжете и жените

Мъжете пациенти с партньорки в детородна възраст трябва да използват бариерен метод за контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след последната доза, за да се избегне експозиция на сексуалните им партньорки на вируса (вж. точка 4.6).

Жените в детородна възраст трябва да използват ефективен (двоен) метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза, за да се избегне теоретичния риск от експозиция на феталните клетки на вируса (вж. точка 4.6).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с ADSTILADRIN, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Предварително лечение с антихолинергично средство

Препоръчва се премедикация с единична доза антихолинергичен лекарствен продукт преди всяко инстилиране (освен ако не е противопоказано), за да се намали потенциалното дразнене на пикочния мехур и да се предотврати преждевременното изпразване на пикочния мехур.

Помощно вещество с известно действие

ADSTILADRIN съдържа полисорбат 80, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / контрацепция при мъжете и жените

Преди започване на лечение с ADSTILADRIN трябва да се провери дали жените в детеродна възраст не са бременни.

Жените в детеродна възраст трябва да използват ефективен (двоен) метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза.

Мъжете пациенти с партньорки в детеродна възраст трябва да използват бариерен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на надофараген фираденовек при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). ADSTILADRIN не трябва да се използва по време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не използват контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с надофараген фираденовек.

Кърмене

Не е известно дали надофараген фираденовек се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с ADSTILADRIN, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на надофараген фираденовек върху фертилитета, а неклинични проучвания не са проведени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADSTILADRIN не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са признаци и симптоми на долните пикочни пътища, свързани с процедурата на интравезикално инстилиране, изтичане от мястото на инстилиране (33,1%), спазъм на пикочния мехур (19,7%), спешност при уриниране (18,5%), хематурия (16,6%), дизурия (15,9%), инфекция на пикочните пътища (14,6%), болка в долните пикочни пътища (10,8%) и полакиурия (9,6%). Освен това често се съобщават и други нежелани реакции като умора (23,6%), пирексия (15,9%), студени тръпки (15,3%), главоболие (15,3%) и диария (10,8%).

Най-честите тежки нежелани реакции (NCI CTCAE степен ≥ 3) са позиви за неотложно уриниране (1,3%), синкоп (0,6%), хипертония (0,6%), спазъм на пикочния мехур (0,6%) и уринарна инконтиненция (0,6%).

Най-честата сериозна нежелана реакция е синкоп (0,6%).

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 1,3%. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са изтичане от мястото на инстилиране (0,6%) и спазъм на пикочния мехур (0,6%).

Честотата на прекъсване на приложението поради нежелани реакции е 34,4%. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приложението, са изтичане от мястото на инстилиране (24,2%), позиви за неотложно уриниране (8,3%), спазъм на пикочния мехур (8,3%) и уринарна инконтиненция (2,5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В основното проучване с едно рамо CS-003, 157 пациенти са с експозиция на ADSTILADRIN. В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с NMIBC, неповлияващи се от BCG. Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирани при 157 пациенти, с експозиция на надофараген фираденовек при медиана на продължителност на лечението от 3,4 месеца в клиничното проучване CS-003. Честотата на нежеланите реакции в клиничното проучване CS-003 се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, като част от събитията, свързани с нежелана реакция, могат да имат други причини, различни от лекарството, като например самото заболяване, процедурата по инстилиране, други лекарства или несвързани причини.

Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органен клас според MedDRA и групирани по честота. Честотата се определя съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения Неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит
Психични нарушения	Чести	Безпокойство
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Синкоп, Замайване, Парестезия
Съдови нарушения	Чести	Хипертония Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, Коремна болка ¹
	Чести	Гадене, Повръщане, Неотложна нужда от дефекация, Стомашно-чревна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Нощно изпотяване, Хиперхидроза, Алергичен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, Артралгия, Болка в крайник, Мускулна слабост, Мускулно-скелетна скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Спазъм на пикочния мехур, Позиви за неотложно уриниране, Хематурия ² , Дизурия,

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
		Болка в долната част на пикочните пътища ³ , Полакиурия
	Чести	Уринарна инконтиненция ⁴ , Ноктурия, Задържане на урина, Кървене в пикочните пътища, Необичайна миризма на урината, Неинфекциозен цистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Дискомфорт във вулво-вагиналната област
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Изтичане от мястото на инстилиране, Умора ⁵ , Пирексия, Студени тръпки
	Чести	Болка, Грипоподобно заболяване, Неразположение, Лекарствена непоносимост
Изследвания	Чести	Увеличено количество урина

1 Включва коремна болка, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема и коремен дискомфорт

2 Включва хематурия и наличие на кръв в урината

3 Включва болка пикочния мехур, болка в уретрата, дискомфорт в пикочния мехур и дразнене на пикочния мехур

4 Включва уринарна инконтиненция и неотложна инконтиненция

5 Включва умора и астения

Описание на избрани нежелани реакции

Синкоп (0,6%) е докладван като нежелана реакция, настъпила 4 дни след началото на лечението. Падане в резултат на загуба на съзнание довежда до наранявания, изискващи спешна медицинска помощ. Синкопът отшумява 3 дни след появата си и не се повтаря при последващите лечения.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клиничните проучвания не е имало случаи на предозиране с ADSTILADRIN. При съмнение за предозиране пациентът трябва да бъде под строго наблюдение за признаци или симптоми на нежелани реакции, да бъде лекуван симптоматично и бъдат предприети поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства. Антинеопластична клетъчна и генна терапия. АТС код: L01XL10.

Механизъм на действие

ADSTILADRIN е генна терапия на базата на нерепликиращ се рекомбинантен аденовирусен вектор тип 5, съдържаща човешкия трансген IFN α 2b. Интравезикалното приложение на ADSTILADRIN води до проникване на вирусни частици в туморните клетки и уротелиума, съставляващи лумена на повърхността на пикочния мехур, което води до експресия на IFN α 2b протеин от тези клетки. В трансдуцираните клетки вирусната ДНК не се интегрира в генома. Лечението с надофараген фираденовек показва антитуморни ефекти при мишки с ксенотрансплантати (ксеноприсадки) на пикочен мехур (ракови клетки).

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният маркер IFN α 2b е наличен в урината на всички пациенти в проучванията от фаза 1 и 2 с изключение на двама пациенти, получавали най-ниската доза в проучването от фаза 1 (3×10^9 vp/ml). Протеинът IFN α 2b в урината се открива до Ден 12 след приложението на дозата.

Количествено измерими нива на протеина IFN α 2b в серума са открити при подгрупа пациенти (4 от 17) в проучването фаза 1. Степента на експозиция е ниска и преходна, с максимална продължителност на експозицията от 96 часа след приложението. В проучването фаза 2, 12 от 40 пациенти имат измерим серумен протеин IFN α 2b на месец 1, ден 2, а 2 от 40 пациенти - до ден 12.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ADSTILADRIN са оценени в Проучване CS-003 (NCT02773849), открито, с едно рамо, многоцентрово, основно проучване със 157 пациенти със слабо диференциран (високостепенен) (HG) NMIBC, който не се повлиява от BCG. Проучването включва 107 пациенти с карцином *in situ* (CIS) със или без съпътстващи HG Ta или T1 тумори (CIS \pm Ta/T1), като 103 от тези пациенти са оценени за ефикасност.

Неповлияващият се от BCG високорисков NMIBC е дефиниран като персистиращо заболяване след адекватна BCG терапия, рецидив на заболяването след първоначално състояние без тумор след адекватна BCG терапия или T1 заболяване след един индукционен курс на BCG. Адекватната BCG терапия е дефинирана като прилагане на най-малко пет от шест дози първоначален индукционен курс плюс едно от следните: най-малко две от три дози поддържаща терапия или най-малко две от шест дози втори индукционен курс. Преди лечението всички пациенти са претърпели трансуретрална резекция на тумор на пикочния мехур (transurethral resection of bladder tumour, TURBT), за да се отстранят всички резектируеми заболявания (Ta и T1 компоненти). Остатъчен CIS (Tis компоненти), който не подлежи на пълна резекция, е допустим. Проучването изключва пациенти с екстравезикален (т.е. уретра, уретер или бъбречно легенче), мускулноинвазивен (T2-T4) или метастатичен уротелиален карцином.

Основната цел е да се оцени процентът на пълен отговор (complete response, CR) (определен като отрицателни резултати от цистоскопия, с TURBT/биопсии, ако е приложимо, и цитология на урината). Вторичната цел е да се оцени трайността на CR.

Състоянието на заболяването се оценява на всеки 3 месеца чрез цистоскопия, цитология и биопсии, когато това е клинично показано. На пациенти, които продължават да отговарят на лечението на месец 12, са направени задължителни биопсии на пикочния мехур.

Пациентите получават лечение с ADSTILADRIN (75 ml интравезикално инстилиране с 3×10^{11} вирусни частици/ml, вж. точка 4.2) на всеки три месеца в продължение на 12 месеца при липса на HG рецидив. На всички пациенти е предложено продължително лечение с ADSTILADRIN

при липса на HG рецидив и те са проследявани за безопасност, независимо продължителното лечение до 5 години от първата доза.

Характеристиките на популацията от проучването CIS за ефикасност (n=103) са с медиана на възрастта 71 години (в диапазона от 44 до 89 години), като 76,7% от пациентите са на възраст над 65 години. 88,3% от пациентите са мъже, а 11,7% жени. При влизане в проучването туморният модел е CIS с T1 (4,9%), CIS със слабо диференциран Ta (18,4%) и само CIS (76,7%). Медианата на броя на предишни инстилации на BCG е 12 (диапазон от 8 до 18).

ADSTILADRIN постига първичната крайна точка на пълна ремисия на месец 3 при пациенти с CIS ± Ta/T1.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати за ефикасност от Проучване CS-003

Мярка за ефикасност	ADSTILADRIN (n=103)
Пълен отговор ^a Процент на месец 3, % (n)	53,4% (55)
(95% CI)	(43,3; 63,3)
Продължителност на отговора ^b	-
Медиана в месеци ^b (диапазон)	9,7 (3; 61)
% с продължителност ≥ 12 месеца ^c	45,5% (25)

^a CR е постигнат, когато цитологията на урината е отрицателна и не са визуализирани лезии при цистоскопия и/или биопсии на пикочния мехур (ако са извършени) са отрицателни.

^b Въз основа на 55 пациенти, постигнали пълен отговор.

^c Отразява периода от момента на постигане на пълен отговор.

^d Номинална стойност за посещенията за оценка на ефикасността от момента на първото инстилиране на ADSTILADRIN.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADSTILADRIN във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на злокачествени неоплазми на пикочния мехур (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Липсва измерима системна експозиция на получена от вектора ДНК при пациенти в проучванията фаза 1 и 2 с изключение на 1 от 40 пациенти в проучването фаза 2.

Вектор-специфична ДНК е открита в урината на повечето пациенти в проучването фаза 1 и на всички пациенти в проучването фаза 2. Наличието е съотносимо с дозовото ниво. Вектор-специфичната ДНК се запазва в продължение на най-малко 14 дни в проучването фаза 1 и най-малко 12 дни в проучването фаза 2. 3 от 23 (13%) пациенти в проучването фаза 2 са положителни за вектор-специфична ДНК преди втората доза.

Помощното вещество Syn3NODA подобрява ефективното проникване на аденовируса в уротелиалните клетки. Системната експозиция на Syn3NODA е оценена в проучването фаза 1 и е установено, че е преходна, със средно елиминационно време $t_{1/2}$ 8,4 часа, без признаци за задържане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучване за токсичност при многократно прилагане при маймуни интравезикалният надофараген фираденовек причинява леко до умерено възпаление на пикочните пътища, включително хронично възпаление в туника мускуларис, язви и промени в тъканите (уротелиална хиперплазия и цитоплазмена вакуолизация) след първата и втората доза. След 2-месечен възстановителен период след втората доза е наблюдавано частично оздравяване, като при няколко животни остава минимално уротелиално възпаление и фиброза в ламина проприя на пикочния мехур.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с надофараген фираденовек.

Не са провеждани проучвания на репродуктивната токсичност с надофараген фираденовек. Помощното вещество Syn3NODA се разпределя в яйчниците и матката при женските плъхове и в тестисите и простатата при мъжките зайци след интравезикално приложение. Надофараген фираденовек се разпределя в яйчниците при женските маймуни и в тестисите при мъжките маймуни след интравезикално приложение. В проучвания за токсичност при многократно прилагане със Syn3NODA не са наблюдавани макроскопски или хистопатологични находки, свързани с третирането, в репродуктивните тъкани на плъхове (i.v. проучване, само Syn3NODA) или маймуни *synomolgus* (интравезикално проучване) при експозиции до 143 пъти и 124 пъти, 47 пъти и 57 пъти клиничната системна AUC съответно при женски и мъжки маймуни, женски плъхове и мъжки плъхове. В проучване за токсичност при многократно прилагане с надофараген фираденовек не са наблюдавани макроскопски или хистопатологични находки, свързани с третирането, в репродуктивните тъкани на маймуни *synomolgus* при експозиции до 11 пъти по-високи от клиничната системна доза.

Установено е, че Syn3NODA не е генотоксичен както в *in vitro* тестове (бактериална мутагенност и хромозомни аберации в човешки лимфоцити), така и в *in vivo* проучване на микроядра при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Syn3NODA ([N-(3-холаמידопропил)-N-(3-лактобионамидопропил)]-холамид)

Лимонена киселина монохидрат (за корекция на рН) (E 330)

Натриев цитрат (за регулиране на рН) (E 331)

Полисорбат 80 (E 433)

Хидроксипропилбетадекс (E 459)

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат (за корекция на рН) (E 339)

Трометамол (за корекция на рН)

Захароза

Магнезиев хлорид хексахидрат (E 511)

Глицерол (E 422)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици. При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

Условия за временно съхранение на неотворени флакони

Продуктът може да се съхранява при температура $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ за максимален период от три месеца, без да се превишава първоначалната дата на изтичане на срока на годност, отпечатана върху флакона и картонената опаковка.

При съхранение при $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ трябва да се отбележи датата на поставяне при $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Освен това на картонената опаковка трябва да бъде записана датата, на която лекарственият продукт трябва да бъде изхвърлен, ако не е бил използван. Тези дати трябва да са през три месеца една от друга, но не трябва да надхвърлят първоначалната дата на изтичане на срока на годност. Тази дата на изхвърляне замества първоначалната дата на изтичане на срока на годност.

След като процедурата по размразяване на флакона е започнала, ADSTILADRIN може да се съхранява:

- в хладилник при температура $2-8^{\circ}\text{C}$ за общо седем дни и
- при стайна температура за максимум 24 часа, включително времето за размразяване
- не замразявайте флаконите след като е започнало размразяването им.

Флаконите могат да се преместват от хладилника на стайна температура, ако не се превишава допустимото общо време за съхранение и при двете условия (24 часа при стайна температура и 7 дни в хладилник, включително времето за размразяване).

Стабилност по време на употреба след изтегляне от флакона

Ако не е възможно да се приложи суспензията скоро след изтеглянето, разтворът може да се съхранява в спринцовки до 6 часа при стайна температура ($20-25^{\circ}\text{C}$), защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако начинът на отваряне изключва риска от микробиологично замърсяване.

Ако не се използва веднага, отговорността за времето и условията на съхранение преди употреба е на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под -60°C .

Флаконите да се предпазят от светлина. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

За условията на съхранение на неотворени флакони и след изтегляне от флакона вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml интравезикална суспензия в еднодозов прозрачен флакон от тип 1 стъкло с бромобутилова гумена запушалка, запечатана с алуминиева обкатка с индикатор за нерегламентирано отваряне.

Всяка кутия съдържа четири флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

- Всяко разливане на ADSTILADRIN трябва да се третира с препарат с вируцидно действие (като 5% натриев хипохлорит или дезинфектант с водороден пероксид) в продължение на 30 минути. Дезинфектантът трябва да се намира в зоната за приготвянето и в стаята на пациента в случай на разливане.
- При работа с ADSTILADRIN или при неговото прилагане трябва да се носят лични предпазни средства (включително ръкавици, предпазни очила, престилка или защитно облекло).
- Медицински специалисти, които са с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност или са бременни жени, не трябва да приготвят, прилагат или влизат в контакт с ADSTILADRIN.

Размразяване и време за размразяване

При размразяване на стайна температура:

Замразените флакони ще се размразят за около 3-5 часа извън картоненото гнездо, когато се поставят на стайна температура (20-25 °C) (8-10 часа вътре в гнездото). Защитете флаконите от светлина, дори ако се размразяват извън картоненото гнездо.

При размразяване в хладилник:

Замразените флакони ADSTILADRIN ще се размразят за около 4-5 часа извън картоненото гнездо, когато са поставени в хладилник (до 8°C) (11-13 часа вътре в гнездото). Последващото време за достигане на стайна температура на размразения ADSTILADRIN е приблизително 2 часа и 30 минути извън картоненото гнездо (6 часа вътре в гнездото).

Не излагайте флаконите на по-високи температури.

Всичките четири флакона трябва да бъдат проверени за видими частици и промяна в цвета. Суспензията е прозрачна до леко опалесцентна и може да съдържа опалесцентни частици. Не използвайте, ако забележите видими частици или промяна в цвета. Размесете внимателно. Не разклащайте.

След като процедурата по размразяване е започнала (при 2-8 °C и/или при стайна температура), датата и часът на поставяне и изваждане на продукта от определените условия на съхранение трябва да бъдат отбелязани върху картонената кутия. При изваждане на продукта оставащото време при конкретните условия на съхранение трябва да бъде отбелязано върху картонената кутия.

Всичко необходимо за инстилиране

- Четири (4) размразени флакона ADSTILADRIN
- Четири (4) вентилиращи адаптера за флакони (20 mm), подходящи за флакон 30R
- Две (2) стандартни полипропиленови луер лок спринцовки с обем 50 или 60 ml или една (1) луер лок спринцовка с обем 75 ml или повече (максимум 100 ml)
- Два (2) луер лок адаптера:
 - Един (1) прав или интермитентен уретрален катетър с проксимален фуниеvidен отвор, който да е съвместим с луер лок адаптера.
 - За инстилиране на ADSTILADRIN използвайте само катетри, изработени от винил/PVC (непокрити или покрити с хидрогел), червен каучук или силикон. Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици.

Спазвайте универсалните предпазни мерки за работа с опасни биологични вещества. Медицинските специалисти, които са с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност или са бременни жени, не трябва да приготвят, прилагат или влизат в контакт с ADSTILADRIN.

Приготвяне

1. Използвайте асептична техника, за да отстраните капачката от флакона с ADSTILADRIN и да прикрепите вентилиращ адаптер за флакон според указанията на производителя.
2. Свържете спринцовката с адаптера на флакона и изтеглете съдържанието на флакона в спринцовката. Повторете стъпки 1-2 за останалите три (3) флакона, докато не се изтеглят 75 ml в една (1) или две (2) спринцовки. Не е необходимо обемът на спринцовките да бъде еднакъв.
3. Изхвърлете останалото количество съгласно стандартните оперативни процедури на лечебното заведение (вж. по-долу „Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърлянето на лекарствения продукт“).
4. Използвайте ADSTILADRIN в рамките на 6 часа след изтеглянето в спринцовката.

Инстилиране на ADSTILADRIN в пикочния мехур

- Препоръчва се премедикация с антихолинергично средство преди всяко инстилиране на ADSTILADRIN.
- Преди прилагане ADSTILADRIN трябва да се остави да достигне до стайна температура.
- Преди да приложите ADSTILADRIN на пациента, поставете в пикочния мехур при антисептични условия един прав или интермитентен уринарен катетър с проксимален фуниеvidен отвор, който да побере луер лок адаптера.
- За инстилиране на ADSTILADRIN използвайте само катетри, изработени от винил/PVC (непокрити или покрити с хидрогел), червен каучук или силикон. Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици.
- Използвайте катетъра, за да изпразните напълно пикочния мехур на пациента преди инстилирането. Не изваждайте катетъра.
- Прикрепете луер лок края на адаптера на катетъра към спринцовката, съдържаща ADSTILADRIN, и вкарайте заострения край на адаптера на катетър във фуниеvidния отвор на катетъра.
- Инстилирайте бавно 75 ml ADSTILADRIN в пикочния мехур през катетъра, като се уверите, че е приложен целият обем.
- След инстилирането извадете катетъра.
- Задръжте ADSTILADRIN в пикочния мехур за 1 час. През едночасовото време на задържане променяйте позицията на пациента на всеки 15 минути от ляво надясно, по гръб и по корем, за да се постигне максимална експозиция на повърхността на пикочния мехур. Ако по време на задържането пациентът получи спазми на пикочния мехур или преждевременно уриниране, обръщането му може да бъде коригирано или преустановено.
- Изтеглете ADSTILADRIN от пикочния мехур чрез уринарен катетър или пациентът може да уринира и да изпразни изцяло пикочния мехур след изтичане на 1 час.
- Отделената урина трябва да се дезинфекцира в продължение на 15 минути с 2 чаши препарат с вируцидно действие (напр. домакинска белина), преди да се пусне водата в тоалетната. Дайте указания на пациента да прави това през първите 2 дни след всяко лечение.

Мерки, които трябва да бъдат взети при случайно излагане

Случайната експозиция на надофараген фираденовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците, трябва да се избягва.

- При случайна експозиция на кожата засегнатата област трябва да се почисти добре със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути.
- При случайно попадане в очите засегнатата област трябва да се изплакне обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.
- При случайно поглъщане незабавно изплакнете устата си и изпийте много вода.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети за изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които са били в контакт с ADSTILADRIN, трябва да се поставят в контейнери за опасни биологични отпадъци за унищожаване. Оборудването за многократна употреба трябва да бъде дезинфекцирано в съответствие със стандартните оперативни процедури за биологична опасност на лечебното заведение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2035/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Куорю
Финландия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Куорю
Финландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да потвърди ефикасността и безопасността на ADSTILADRIN при възрастни пациенти с NMIBC, които не реагират на BCG, със CIS със или без папиларни тумори, ПРУ трябва да представи първичния доклад за клиничното изпитване ABLE-22, продължаващо, рандомизирано, многоцентрово, открито фаза III изпитване, включително от монотерапията с надофараген фираденовек в Рамо 1: i) честотата на CR на месец 3 (без повторна индукция) и продължителността на тези отговори и ii) данни за безопасност.	31 март 2029 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADSTILADRIN 3×10^{11} вирусни частици/ml интравезикална суспензия
надофараген фираденовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 20 ml суспензия на надофараген фираденовек с концентрация 3×10^{11} вирусни частици/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Syn3NODA, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, хидроксипропилбетадекс, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, трометамол, захароза, магнезиев хлорид хексахидрат, глицерол и вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Интравезикална суспензия

20 ml x 4 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба
Интравезикално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се предпазва от светлина. Съхранявайте флаконите в картонената кутия.

Да се съхранява при температура под -60°C .

По-долу може да се впише оставащият срок на годност при различни условия на съхранение.

Дата на преместване на $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _ / _ / _

Нов срок на годност (след три месеца) $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _ / _ / _

След започване на размразяването:

Темп.	Начална дата + време	Крайна дата + време	Оставащо време

След размразяване общото време на съхранение при всяко от условията не трябва да превишава 7 дни при $2-8^{\circ}\text{C}$ и 24 часа при $20-25^{\circ}\text{C}$.

Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които са били в контакт с ADSTILADRIN, трябва да се поставят в контейнери за опасни биологични отпадъци за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Дания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2035/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADSTILADRIN 3×10^{11} вирусни частици/ml интравезикална суспензия
надофараген фираденовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 20 ml суспензия на надофараген фираденовек с концентрация 3×10^{11} вирусни частици/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Syn3NODA, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, хидроксипропилбетадекс, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, трометамол, захароза, магнезиев хлорид хексахидрат, глицерол и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Интравезикална суспензия

20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба
Интравезикално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се предпазва от светлина. Съхранявайте флаконите в картонената кутия.

Да се съхранява при температура под -60°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които са били в контакт с ADSTILADRIN, трябва да се поставят в контейнери за опасни биологични отпадъци за унищожаване.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Дания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2035/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ADSTILADRIN 3×10^{11} вирусни частици/ml интравезикална суспензия надофараген фираденовек (nadofaragene firadenovec)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ADSTILADRIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN
3. Как се прилага ADSTILADRIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да се съхранява ADSTILADRIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADSTILADRIN и за какво се използва

ADSTILADRIN е продукт за генна терапия, който съдържа активното вещество надофараген фираденовек.

ADSTILADRIN се използва при възрастни за лечение на немускулоинвазивен рак на пикочния мехур. При немускулоинвазивен рак на пикочния мехур раковите клетки се намират в тъканта, която покрива вътрешността на пикочния мехур, но не са се разпространили в стената на пикочния мехур. Използва се при възрастни, чийто рак не се е повлиял от или се е появил отново след лечение с Bacillus Calmette-Guérin (БЦЖ, разтвор, използван за стимулиране на имунната система, естествените защитни сили на организма, при лечението на рак на пикочния мехур).

Активното вещество в ADSTILADRIN, надофараген фираденовек, се основава на вирус, който е изменен така, че да не може да се разпространява в организма. Вирусът доставя функциониращо копие на гена, който дава инструкциите за производството на протеина интерферон- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) в клетките на повърхността на пикочния мехур. Това позволява пикочният мехур да произвежда протеина IFN $\alpha 2b$, който забавя или спира растежа на раковите клетки и също така помага да се стимулира имунната система да ги атакува.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN

Не трябва да Ви се прилага ADSTILADRIN,

- ако сте алергични към надофараген фираденовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от влошаване на рака, ако се забави операцията за отстраняване на целия пикочен мехур или на част от него след лечението с това лекарство.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN, ако:

- имате отслабена имунна система или имунна недостатъчност (когато способността на имунната Ви система да се бори с инфекциите е намалена). Вашият лекар ще прецени дали трябва да Ви бъде предписан ADSTILADRIN.
- ако имате инфекция на пикочните пътища. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция или възпаление на пикочния мехур или бъбреците преди или по време на лечение с ADSTILADRIN, например:
 - мътна или кървава урина;
 - болка или парене при уриниране;
 - повишена температура;
 - напрежение или спазми в долната част на корема или гърба;
 - силна нужда от често уриниране, дори веднага след като пикочният мехур е бил изпразнен.

Ако по време на лечението с ADSTILADRIN Ви бъде поставена диагноза инфекция на пикочните пътища, Вашият лекар ще спре временно лечението, докато не приключите курса с антибиотици и инфекцията на пикочните пътища не бъде излекувана.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), консултирайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи ADSTILADRIN.

След като Ви бъде приложен ADSTILADRIN:

- през първите 2 дни след като Ви е бил приложен ADSTILADRIN, добавяйте по две чаши домашна белина (например 5% натриев хипохлорит) в тоалетната чиния, преди да уринирате. След уриниране изчакайте 15 минути, преди да пуснете водата в тоалетната. Измийте си ръцете след ползване на тоалетната. Това се дължи на теоретичния риск, че активното вещество на ADSTILADRIN може временно да се отделя чрез урината,
- не трябва да дарявате кръв, органи, тъкани или клетки.

Деца и юноши

Употребата на ADSTILADRIN при деца или юноши под 18 години не е проучвана, тъй като посоченото заболяване се среща само при възрастни.

Други лекарства и ADSTILADRIN

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви се приложи ADSTILADRIN.

Бременност

ADSTILADRIN не се препоръчва, ако сте бременна или ако сте жена, която може да забременее и не използва ефективни контрацептивни средства (средства за предпазване от забременяване). Липсват данни от употребата на ADSTILADRIN при бременни жени. Не е известно дали ADSTILADRIN е безопасен за употреба по време на бременност или може да навреди на все още нероденото Ви бебе.

Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективни контрацептивни средства (контрол на раждаемостта) (двоен метод, т.е. два метода за контрацепция, използвани заедно, обикновено бариерен метод като презервативи заедно с хормонални контрацептиви) по време на лечението с ADSTILADRIN и в продължение на 6 месеца след приложението на

последната доза. Вашият лекар ще провери дали сте бременна, преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN.

Кърмене

Не е известно дали ADSTILADRIN преминава в кърмата. Вашият лекар ще реши дали да продължите кърменето по време на лечението с ADSTILADRIN.

Мъже

Използвайте ефективен бариерен метод за контрацепция по време на лечението с ADSTILADRIN и в продължение на 3 месеца след като Ви бъде приложена последната доза. Не трябва да дарявате сперма по време на лечението с ADSTILADRIN и в продължение на 3 месеца след като Ви бъде приложена последната доза.

Партньори/партньорки

Партньорите/партньорките Ви трябва да избягват контакт със сперма по време на лечението Ви с ADSTILADRIN и в продължение на 3 месеца след като Ви бъде приложена последната доза. Това е, за да се предотврати контактът на Вашия партньор/партньорка с вируса.

Ако имате партньорка, която е в състояние да забременее, тя трябва да използва ефективен (двоен) метод за контрацепция, докато Вие сте на лечение с ADSTILADRIN, и в продължение на 6 месеца след като Ви бъде приложена последната доза. Това е с цел да се предотврати теоретичният риск от излагане на феталните клетки на вируса.

Обсъдете с Вашия лекар кои методи за контрацепция са подходящи.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е ADSTILADRIN да повлияе на способността Ви да шофирате и да работите с машини.

ADSTILADRIN съдържа полисорбат 80

ADSTILADRIN съдържа помощно вещество, наречено полисорбат 80. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

3. Как се прилага ADSTILADRIN

Лечението с ADSTILADRIN ще се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с немускулноинвазивен рак на пикочния мехур.

Лечението с ADSTILADRIN се провежда с доза от 3×10^{11} вирусни частици/ml с обем от 75 ml, които се вливат в пикочния мехур. Лечението ще Ви се прилага на всеки три месеца, докато вече не реагирате на него или докато вече не можете да го понасяте.

Преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN

Вашият лекар може да Ви приложи друго лекарство (антихолинергично средство), преди да Ви бъде приложен ADSTILADRIN. Това лекарство се дава, за да се намали възможното дразнене на пикочния мехур и да се предотврати уринирането при прилагане на ADSTILADRIN.

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар.

Как ще Ви бъде приложен ADSTILADRIN

- В пикочния мехур ще бъде поставен уринарен катетър (гъвкава тръбичка), за да бъде изпразнен от урина.
- ADSTILADRIN ще бъде влят бавно в пикочния мехур през уринарен катетър, който ще бъде изваден, след като бъде приложено цялото количество от лекарството.

- ADSTILADRIN ще остане в пикочния Ви мехур за 1 час и Вашият лекар може да Ви помоли да промените положението си от ляво надясно и от гръб на корем. Това е необходимо, за да се гарантира, че ADSTILADRIN достига до цялата повърхност на пикочния мехур.
- Ако получите спазми в пикочния мехур или уринирате по време на процедурата, Вашият лекар може да Ви помоли да промените положението си.
- След 1 час лекарят ще изпразни пикочния Ви мехур чрез уринарен катетър или може да Ви каже да уринирате.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза ADSTILADRIN

Тъй като това лекарство Ви се прилага от лекар, е малко вероятно да Ви бъде приложена прекалено голяма доза. Ако все пак това се случи, Вашият лекар ще лекува симптомите според случая.

Ако сте пропуснали своя час за прилагане на ADSTILADRIN

- Обадете се незабавно на Вашия лекар, за да пренасрочите своя час.
- Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели приема на ADSTILADRIN

Прекратяването на лечението може да спре действието на лекарството. Не прекъсвайте лечението с ADSTILADRIN, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да се появят при употребата на ADSTILADRIN:

В клинично проучване се съобщава за припадане като сериозна нежелана реакция (честа, може да засегне до 1 на 10 души). Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите припадък.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Изтичане на течност от мястото, където е приложено лекарството (изтичане от мястото на инстилиране)
- Умора
- Повишена температура (пирексия)
- Студени тръпки
- Неволно свиване на мускула на пикочния мехур (спазъм на пикочния мехур)
- Внезапен позив за уриниране (неотложна нужда за уриниране)
- Кръв в урината (хематурия)
- Болезнено уриниране (дизурия)
- Болка в части от тялото, които събират и изхвърлят урината (болка в долната част на пикочните пътища)
- Необичайно често уриниране (полакиурия)
- Диария
- Коремна болка
- Главоболие
- Инфекция в части от тялото, които събират и изхвърлят урината (инфекция на пикочните пътища)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Болка
- Грипоподобно заболяване
- Общо неразположение (неразположение)
- Лекарствена непоносимост
- Липса на контрол на уринирането (уринарна инконтиненция)
- Нужда от уриниране нощем (ноктурия)
- Неспособност да се изпразни напълно пикочният мехур (задържане на урина)
- Кървене от части от тялото, които събират и изхвърлят урината (кървене в пикочните пътища)
- Необичайна миризма на урината
- Възпаление на пикочния мехур, което може да причини болка и дискомфорт при уриниране (неинфекциозен цистит)
- Гадене
- Повръщане
- Позив за неотложно ходене по голяма нужда (неотложна нужда от дефекация)
- Болки в стомаха и червата (стомашно-чревна болка)
- Замайване
- Припадък (синкоп)
- Усещания като изтръпване, мравучкане, бодежи (парестезия)
- Мускулна болка (миалгия)
- Ставна болка (артралгия)
- Болка в пръстите на ръцете, пръстите на краката, стъпала, дланите (болка в крайник)
- Мускулна слабост
- Мускулна, костна и ставна (мускулно-скелетна) скованост
- Нощно изпотяване
- Прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- Алергично възпаление на кожата (алергичен дерматит)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Горещи вълни
- Прекомерно количество урина (увеличено отделяне на урина)
- Понижен апетит
- Ниски нива на тромбоцити в кръвта, компоненти, които спомагат за съсирването на кръвта (тромбоцитопения)
- Ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (неутропения)
- Чувство на безпокойство
- Дискомфорт във вулво-вагиналната област

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да се съхранява ADSTILADRIN

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след ЕХР и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконите да се предпазят от светлина. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка.

Преди да започнете процедурата по размразяване на флакона

- Да се съхранява под -60°C .
- Може да се съхранява при $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ за максимален период от три месеца. При съхранение при $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ трябва да се отбележи датата на поставяне при $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Освен това на картонената опаковка трябва да бъде посочена датата, на която лекарственият продукт трябва да бъде изхвърлен, ако не е бил използван. Тези дати трябва да са през три месеца една от друга, но не трябва да надхвърлят първоначалната дата на изтичане на срока на годност. Тази дата на изхвърляне замества първоначалната дата на изтичане на срока на годност.

След като започнете процедурата по размразяване на флакона

- Съхранявайте в хладилник при $2-8^{\circ}\text{C}$ за общо 7 дни (включително времето за размразяване) и/или
- Съхранявайте при стайна температура за не повече от 24 часа (включително времето за размразяване).

Стабилност по време на употреба след изтегляне от флакона

Ако не е възможно да се приложи суспензията скоро след изтеглянето, разтворът може да се съхранява в спринцовки до 6 часа при стайна температура ($20-25^{\circ}\text{C}$), защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако начинът на отваряне изключва риска от микробиологично замърсяване. Ако не се използва веднага, отговорността за времето и условията на съхранение преди употреба е на потребителя.

За подробности относно размразяването вижте информацията, предназначена за медицински специалисти, в края на тази листовка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Материалите за еднократна употреба, които са били в контакт с ADSTILADRIN, трябва да се поставят в контейнери за опасни биологични отпадъци за унищожаване. Оборудването за многократна употреба може да бъде дезинфекцирано съгласно стандартните оперативни процедури на лечебното заведение. Тези мерки ще спомогнат за опазването на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADSTILADRIN

- Активно вещество: надофараген фираденовек. Всеки флакон съдържа 20 ml суспензия с концентрация 3×10^{11} вирусни частици/ml.
- Другите помощни вещества са Syn3NODA, лимонена киселина монохидрат (за регулиране на pH) (E 330), натриев цитрат (за регулиране на pH) (E 331), полисорбат 80 (E 433) (вижте точка 2 „ADSTILADRIN съдържа полисорбат 80“), хидроксипропилбетадекс (E 459), натриев дихидрогенфосфат дихидрат (за корекция на pH) (E 339), трометамол (корекция на pH), захароза, магнезиев хлорид хексахидрат (E 511), глицерол (E 422) и вода за инжекции.

Как изглежда ADSTILADRIN и какво съдържа опаковката

ADSTILADRIN е интравезикална суспензия. Когато се размрази, ADSTILADRIN е опалесцентна безцветна суспензия.

Флаконите са прозрачни, за еднократна употреба, от тип 1 стъкло, с бромобутилова гумена запушалка, запечатана с обкатка с индикатор за нерегламентирано отваряне.

ADSTILADRIN се доставя в картонена кутия, съдържаща четири (4) флакона за еднократна употреба по 20 ml всеки.

Притежател на разрешението за употреба

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Дания

Производител

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Куорю
Финландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444
centralpharma@centralpharma.lt

България

Фармонт ЕООД
Тел: +359 2 807 5022
farmont@farmont.bg

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 234 701 333
cz1-info@ferring.com

Magyarország

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +36 1 686 2128
ferring@ferring.hu

Danmark

Ferring Lægemidler A/S
Tel/Tél: +45 88 16 88 17

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184
info@ejbusuttil.com

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: +49 431 5852 0
info-service@ferring.de

Nederland

Ferring B.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Norge

Ferring Legemidler AS
Tel/Tél: +47 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
Registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900
info@clinres-farmacija.hr

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +44 (0) 800 111 4126
Ferring@MedInformation.co.uk

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H
Tel: +43 1 60 8080
office@ferring.at

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
PL0-Recepcja@ferring.com

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 51 90

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 100
regulatory@salus.eu

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: +358 207 401 440
info@ferring.fi

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Преди употреба, моля, прочетете Кратката характеристика на продукта (КХП).

Медицински специалисти с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност и бременни жени

Медицинските специалисти, които са с отслабен имунитет, с имунна недостатъчност или са бременни жени, не трябва да приготвят, прилагат или влизат в контакт с ADSTILADRIN поради теоретичния риск от аденовирусна инфекция.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

- Всяко разливане на ADSTILADRIN трябва да се третира с препарат с вируцидно действие (като 5% натриев хипохлорит или дезинфектант с водороден пероксид) в продължение на 30 минути. Дезинфектантът трябва да се намира в зоната за приготвянето и в стаята на пациента в случай на разливане.
- При работа с ADSTILADRIN или при неговото прилагане трябва да се носят лични предпазни средства (включително ръкавици, предпазни очила, престилка или защитно облекло).

Размразяване и време за размразяване

При размразяване на стайна температура:

Замразените флакони ще се размразят за около 3-5 часа извън картоненото гнездо, когато се поставят на стайна температура (20-25 °C) (8-10 часа вътре в гнездото). Защитете флаконите от светлина, дори ако се размразяват извън картоненото гнездо.

При размразяване в хладилник:

Замразените флакони ADSTILADRIN ще се размразят за около 4-5 часа извън картоненото гнездо, когато са поставени в хладилник (2-8°C) (11-13 часа вътре в гнездото). Последващото време за достигане на стайна температура на размразения ADSTILADRIN е приблизително 2 часа и 30 минути извън картоненото гнездо (6 часа вътре в гнездото).

Не излагайте флаконите на по-високи температури.

Всичките четири флакона трябва да бъдат проверени за видими частици и промяна в цвета. Суспензията е прозрачна до леко опалесцентна и може да съдържа опалесцентни частици. Не използвайте, ако забележите видими частици или промяна в цвета. Размесете внимателно. Не разклащайте.

След като процедурата по размразяване е започнала (при 2-8 °C и/или при стайна температура), датата и часът на поставяне и изваждане на продукта от определените условия на съхранение трябва да бъдат отбелязани върху картонената кутия. При изваждане на продукта оставащото време при конкретните условия на съхранение трябва да бъде отбелязано върху картонената кутия.

Всичко необходимо за инстилиране

- Четири (4) размразени флакона ADSTILADRIN
- Четири (4) вентилиращи адаптера за флакони (20 mm), подходящи за флакон 30R
- Две (2) стандартни полипропиленови спринцовки луер лок с обем 50 или 60 ml или една (1) спринцовка луер лок с обем 75 ml или повече (максимум 100 ml)
- Два (2) адаптера луер лок:
 - Един (1) прав или интермитентен уретрален катетър с проксимален фуниевиден отвор, който да е съвместим с адаптера луер лок.
 - За инстилиране на ADSTILADRIN използвайте само катетри, изработени от винил/PVC (непокрити или покрити с хидрогел), червен каучук или силикон. Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици.

Приготвяне

1. Използвайте асептична техника, за да отстраните капачката от флакона с ADSTILADRIN и да прикрепите вентилиращ адаптер за флакон според инструкциите на производителя.
2. Свържете спринцовката с адаптера на флакона и изтеглете съдържанието на флакона в спринцовката. Повторете стъпки 1-2 за останалите три (3) флакона, докато не се изтеглят 75 ml в една (1) или две (2) спринцовки. Не е необходимо обемът на спринцовките да бъде еднакъв.
3. Изхвърлете останалото количество съгласно универсалните предпазни мерки.
4. Използвайте ADSTILADRIN в рамките на 6 часа след изтеглянето в спринцовката.

Инстилиране на ADSTILADRIN в пикочния мехур

- Препоръчва се премедикация с антихолинергично средство преди всяко инстилиране на ADSTILADRIN.
- Преди прилагане ADSTILADRIN трябва да се остави да достигне до стайна температура.
- Преди да приложите ADSTILADRIN на пациента, поставете един прав или интермитентен уринарен катетър с проксимален фуниевиден отвор, който да побере адаптера луер лок.
- За инстилиране на ADSTILADRIN използвайте само катетри, изработени от винил/PVC (непокрити или покрити с хидрогел), червен каучук или силикон. Не използвайте катетри, покрити или импрегнирани със сребро или антибиотици.
- Използвайте катетъра, за да изпразните напълно пикочния мехур на пациента преди вливането на ADSTILADRIN. Не изваждайте катетъра.
- Прикрепете края с луер лок на адаптера на катетъра към спринцовката, съдържаща ADSTILADRIN, и вкарайте заострения край на адаптера на катетъра във фуниевидния отвор на катетъра.
- Инстилирайте бавно 75 ml ADSTILADRIN в пикочния мехур през катетъра, като се уверите, че е приложен целият обем.
- След инстилирането катетърът трябва да бъде изваден.
- ADSTILADRIN трябва да се задържи в пикочния мехур за 1 час. През едночасовото време на задържане позицията на пациента трябва да се променя на всеки 15 минути от ляво надясно, по гръб и по корем, за да се максимизира експозицията на повърхността на пикочния мехур. Ако по време на задържането пациентът получи спазми на пикочния мехур или преждевременно уриниране, обръщането му може да бъде коригирано или преустановено.
- Изтеглете ADSTILADRIN от пикочния мехур като част от рутинното изпразване на пикочния мехур или пациентът може да уринира и да изпразни изцяло пикочния мехур след изтичане на 1 час.
- Отделената урина трябва да се дезинфекцира в продължение на 15 минути с 2 чаши препарат с вируцидно действие, преди да се пусне водата в тоалетната. Това трябва да се прави през първите 2 дни след всеки курс на лечение.

Мерки, които трябва да бъдат взети при случайно излагане

Случайната експозиция на надофараген фираденовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците, трябва да се избягва.

- При случайна експозиция на кожата засегнатата област трябва да се почисти добре със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути.
- При случайно попадане в очите засегнатата област трябва да се изплакне обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.
- При случайно поглъщане незабавно изплакнете устата си и изпийте много вода.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети за изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които са били в контакт с ADSTILADRIN, трябва да се поставят в контейнери за опасни биологични отпадъци за унищожаване. Оборудването за многократна употреба трябва да бъде дезинфекцирано в съответствие със стандартните оперативни процедури за биологична опасност на лечебното заведение.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ И ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.