

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADSTILADRIN 3×10^{11} virových částic/ml intravezikální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Nadofaragen firadenovek je léčivý přípravek pro genovou terapii, který vkládá gen pro expresi lidského proteinu interferonu- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) do buněk močového měchýře. Je to nereplikující se rekombinantní adenovirový vektor typu 5, který obsahuje cDNA transgenu pro IFN $\alpha 2b$ pod kontrolou okamžitého časného promotoru cytomegaloviru.

Nadofaragen firadenovek je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách pomocí technologie rekombinantní DNA.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 ml suspenze nadofaragenu firadenoveku o koncentraci 3×10^{11} virových částic/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 9,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intravezikální suspenze.

Opalizující, bezbarvá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ADSTILADRIN je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neinvazivním karcinomem močového měchýře, který neinfiltuje svalovinu močového měchýře (*non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC), s karcinomem *in situ* (*carcinoma in situ*, CIS), s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na léčbu Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a podávána v klinických centrech pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s NMIBC.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku ADSTILADRIN je 75 ml v koncentraci 3×10^{11} virových částic/ml podávaných formou intravezikální instilace jednou za tři (3) měsíce.

Maximální délka léčby má být stanovena na základě individuální klinické odpovědi a snášenlivosti pacienta. Odpověď se má před každou instilací přehodnocovat a v případě recidivy onemocnění s vysokým stupněm malignity (*high-grade*, HG) nebo nepřijatelné toxicity se má léčivý přípravek vysadit.

Premedikace anticholinergiky

Před každou instilací se doporučuje premedikace jednou dávkou anticholinergika (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku ADSTILADRIN u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyly stanoveny. U těchto pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Použití přípravku ADSTILADRIN v indikaci léčby NMIBC s CIS, s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na léčbu BCG, u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek ADSTILADRIN je určen pouze k intravezikální instilaci.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek ADSTILADRIN se před podáním musí rozmrazit a připravit pro intravezikální instilaci. Návod k přípravě a podání je uveden v bodě 6.6.

Intravezikální instilace

- Zaved'te rovný nebo intermitentní močový katetr s proximálním trychtýřovitým zakončením kompatibilním s adaptérem Luer Lock do močového měchýře za aseptických podmínek. Pro instilaci přípravku ADSTILADRIN používejte pouze katetry vyrobené z vinylu/PVC (nepotažené nebo potažené hydrogelem), červeného pryžového latexu nebo silikonu. Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí.
- Před instilací zcela vyprázdněte močový měchýř pomocí katetru. Katetr nevyjímejte, má zůstat na místě pro účely instilace přípravku.
- Připojte Luer Lock koncovku adaptéru katetru k injekční stříkačce obsahující přípravek ADSTILADRIN a zasuňte zúžený konec adaptéru katetru do trychtýřovitého zakončení katetru.
- Instilujte 75 ml přípravku ADSTILADRIN do močového měchýře pomalu pomocí katetru tak, aby bylo zajištěno podání celého objemu.
- Po instilaci katetr odstraňte.
- Ponechte přípravek ADSTILADRIN v močovém měchýři po dobu 1 hodiny. Během 1hodinové doby působení polohujte pacienta z levého boku na pravý, na záda a na břicho, aby bylo dosaženo maximální expozice povrchu močového měchýře. Polohujte pacienta přibližně každých 15 minut. Pokud se během doby působení u pacienta objeví křeče v močovém měchýři nebo předčasné močení, je možné přetáčení pacienta upravit nebo přerušit.
- Odstraňte přípravek ADSTILADRIN z močového měchýře pomocí močového katetru, nebo se pacient po uplynutí 1 hodiny může vymočít, a tak zcela vyprázdnit močový měchýř.

- Dezinifikujte vyloučenou moč po dobu 15 minut pomocí 2 šálků virucidního prostředku (např. domácího dezinfekčního přípravku na bázi chlornanu sodného), teprve poté může být toaleta spláchnuta. Poučte pacienta, aby tento postup po vymočení dodržoval první 2 dny po každém ošetření (viz také bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Riziko karcinomu močového měchýře s invazí do svaloviny močového měchýře nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře při odložení cystektomie

Odložení cystektomie u pacientů s CIS nereagujícím na BCG, s papilárními nádory nebo bez nich, může vést k rozvoji karcinomu močového měchýře s invazí do svaloviny močového měchýře nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře.

Ze 107 pacientů s CIS léčených přípravkem ADSTILADRIN ve studii CS-003 došlo u 7,5 % (n = 8) k progresi do karcinomu močového měchýře s invazí do svaloviny močového měchýře (kategorie pT2 nebo vyšší) a/nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře se zasažením lymfatických uzlin (pN+). U čtyř pacientů došlo během léčby k progresi onemocnění v době první recidivy, přičemž medián doby od první dávky do progresu činil 686 dní (rozmezí: 76 – 1 178). Zbývající čtyři pacienti byli v době cystektomie přeřazeni do skupiny pacientů s pokročilejším stadiem onemocnění, přičemž medián doby od přetrvávání nebo recidivy CIS do cystektomie činil 235 dní (rozmezí: 64 – 335).

Pokud pacienti s CIS, kteří jsou vhodnými kandidáty na cystektomii, po 3 měsících nedosáhnou kompletní odpovědi na léčbu, nebo dojde k recidivě CIS, je třeba zvážit cystektomii. Riziko rozvoje karcinomu močového měchýře s invazí do svaloviny močového měchýře nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře se zvyšuje, čím déle je cystektomie v případě přetrvávajícího CIS odkládána.

Infekce močových cest

Infekce močových cest má být vyloučena před každou instilací (zánět sliznice močového měchýře může zvýšit riziko hematologické diseminace přípravku ADSTILADRIN). Pokud je během terapie diagnostikována infekce močových cest, léčbu je třeba přerušit do doby, než bude pacient asymptomatický a léčba antibiotiky bude dokončena.

Imunokompromitované a imunodeficientní osoby a těhotné ženy mezi zdravotnickými pracovníky

Zdravotníci patřící mezi imunokompromitované či imunodeficientní osoby nebo těhotné ženy nemají přípravek ADSTILADRIN připravovat, podávat, a ani s ním přicházet do styku z důvodu teoretického rizika adenovirové infekce (viz bod 6.6).

Imunokompromitovaní pacienti

Imunokompromitovaní pacienti, včetně těch, kterým je podávána imunosupresivní terapie, nemají s přípravkem ADSTILADRIN přicházet do styku z důvodu teoretického rizika adenovirové infekce.

Vylučování vektoru

Pacienti mají být poučeni, aby před močením přidali dva šálky virucidního prostředku (např. domácího dezinfekčního přípravku obsahujícího 5% chlornan sodný) do mísy toalety a poté počkali 15 minut, než toaletu spláchnou. Tento postup je třeba dodržovat první 2 dny po každém ošetření. Pacienti mají být poučeni, aby si po použití toalety umyli ruce.

Poranění a kontaminace močových cest

Vzhledem k intravezikálnímu podávání je třeba dbát na to, aby nedošlo k poranění močových cest nebo zavedení kontaminantů do močového traktu.

Antikoncepční opatření u mužů a žen

Muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce používat bariérovou antikoncepční metodu, aby nedošlo k vystavení sexuálních partnerek viru (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou (dvojitou) antikoncepční metodu pro vyloučení teoretického rizika expozice fetálních buněk viru (viz bod 4.6).

Darování krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem ADSTILADRIN nemají darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Premedikace anticholinergiky

Pro účely snížení potenciálního podráždění močového měchýře a jako prevence jeho předčasného vyprázdnění se před každou instilací doporučuje provést premedikaci jednou dávkou anticholinergika (pokud to není kontraindikováno).

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80, který může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem ADSTILADRIN u žen ve fertilním věku je třeba vyloučit případné těhotenství.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou (dvojitou) antikoncepční metodu.

Muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce používat bariérovou antikoncepční metodu.

Těhotenství

Údaje o podávání nadofaragenu firadenoveku těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3). Přípravek ADSTILADRIN se nemá používat v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu nadofaragenem firadenovekem.

Kojení

Není známo, zda se nadofaragen firadenovek vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku ADSTILADRIN.

Fertilita

Klinické údaje o možných účincích nadofaragenu firadenoveku na fertilitu nejsou k dispozici, a nebyly provedeny žádné neklinické studie (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADSTILADRIN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly známky a příznaky v oblasti dolních močových cest spojené s provedením intravezikální instilace, výtok v místě instilace (33,1 %), spasmus močového měchýře (19,7 %), silné nucení na močení (urgence) (18,5 %), hematurie (16,6 %), dysurie (15,9 %), infekce močových cest (14,6 %), bolest v oblasti dolních močových cest (10,8 %) a polakisurie (9,6 %). Kromě toho byly často hlášeny i další nežádoucí účinky, jako je únava (23,6 %), pyrexie (15,9 %), zimnice (15,3 %), bolest hlavy (15,3 %) a průjem (10,8 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (stupeň ≥ 3 podle NCI CTCAE) byly silné nucení na močení (urgence) (1,3 %), synkopa (0,6 %), hypertenze (0,6 %), spasmus močového měchýře (0,6 %) a močová inkontinence (0,6 %).

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byla synkopa (0,6 %).

Četnost ukončení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků byla 1,3 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly výtok v místě instilace (0,6 %) a spasmus močového měchýře (0,6 %).

Četnost přerušení podávání léku z důvodu výskytu nežádoucích účinků byla 34,4 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání léku byly výtok v místě instilace (24,2 %), silné nucení na močení (urgence) (8,3 %), spasmus močového měchýře (8,3 %) a močová inkontinence (2,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Celkem 157 pacientů bylo exponováno přípravku ADSTILADRIN v pivotní jednoramenné studii CS-003. Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků zjištěných u pacientů s NMIBC nereagujícím na BCG. Pokud není uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků vychází z frekvencí nežádoucích účinků ze všech příčin zjištěných u 157 pacientů exponovaných v klinické studii CS-003 nadofaragenu firadenoveku s mediánem délky léčby 3,4 měsíce. Frekvence nežádoucích účinků v klinické studii CS-

003 vychází z frekvencí nežádoucích účinků ze všech příčin, kde část příhod souvisejících s daným nežádoucím účinkem může mít jiné příčiny než léčivo, jako například dané onemocnění, postup instilace, jiné léky, nebo nesouvisející příčiny.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence výskytu. Frekvence výskytu vychází z následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a neznámé (z dostupných údajů nelze určit). Ve skupině s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Neklid
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Synkopa Závrať Parestezie
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze Nával horka
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Bolest břicha ¹
	Časté	Nauzea Zvracení Naléhavá defekace Gastrointestinální bolest
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Noční pocení Hyperhidróza Alergická dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie Artralgie Bolest v končetině Svalová slabost Muskuloskeletální ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Spazmus močového měchýře Silné nucení na močení (urgence) Hematurie ² Dysurie Bolest v oblasti dolních močových cest ³ Polakisurie
	Časté	Močová inkontinence ⁴ Nykturie Retence moči Krvácení z močového traktu Abnormální zápach moči Neinfekční cystitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Vulvovaginální diskomfort

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Výtok v místě instilace Únava ⁵ Pyrexie Zimnice
	Časté	Bolest Onemocnění podobné chřipce Malátnost Léková intolerance
Vyšetření	Časté	Zvýšený výdej moči

1 Zahnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, bolest v dolní části břicha a břišní diskomfort

2 Zahnuje hematurii a přítomnost krve v moči

3 Zahnuje bolest močového měchýře, bolest močové trubice, diskomfort močového měchýře a podráždění močového měchýře

4 Zahnuje močovou inkontinenci a urgentní inkontinenci

5 Zahnuje únavu a astenii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Synkopa (0,6 %) byla hlášena jako nežádoucí účinek s nástupem za 4 dny po podání léčiva. Pád v důsledku ztráty vědomí vedl ke zraněním vyžadujícím naléhavou lékařskou péči. Synkopa vymizela za 3 dny po nástupu a při následných podáních léčiva se znovu neobjevila.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly zaznamenány žádné případy předávkování přípravkem ADSTILADRIN. V případě podezření na předávkování je třeba pacienta pečlivě sledovat, zda se u něj neobjeví známky a příznaky nežádoucích účinků, a v případě potřeby léčit symptomaticky a zavést podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika. Cytostatická buněčná a genová terapie. ATC kód: L01XL10.

Mechanismus účinku

Přípravek ADSTILADRIN je genová terapie na bázi nereplikujícího se rekombinantního adenovirového vektoru typu 5, která obsahuje transgen pro lidský IFN α 2b. Intravezikální podání přípravku ADSTILADRIN způsobuje proniknutí virových částic do nádorových buněk a urotelu, který tvoří luminální povrch močového měchýře, což vede k expresi proteinu IFN α 2b těmito buňkami. Virová DNA se v transdukovaných buňkách neintegruje do genomu. Léčba nadofaragenem firdenovekem prokázala protinádorové účinky u myši s xenotransplantáty nádorových buněk močového měchýře.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický marker IFN α 2b byl přítomen v moči všech pacientů ve studiích fáze I a II, kromě dvou pacientů na nejnižší dávce ve studii fáze I (3×10^9 virových částic/ml). Protein IFN α 2b v moči byl detekován až do 12. dne po podání dávky.

V podskupině pacientů (4 ze 17) ve studii fáze I byly detekovány kvantifikovatelné hladiny proteinu IFN α 2b v séru. Míra expozice byla nízká a přechodná, s maximální dobou trvání expozice 96 hodin po podání dávky. Ve studii fáze II mělo 12 ze 40 pacientů měřitelnou hladinu sérového proteinu IFN α 2b 2. den 1. měsíce, a 2 ze 40 pacientů do 12. dne.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku ADSTILADRIN byly hodnoceny ve studii CS-003 (NCT02773849), otevřené, jednoramenné, multicentrické, pivovní studii se 157 pacienty s NMIBC s vysokým stupněm malignity (HG) nereagujícími na BCG. Do studie bylo zahrnuto 107 pacientů s karcinomem *in situ* (CIS) se souběžně se vyskytujícími nádory HG Ta nebo T1 (CIS \pm Ta/T1) nebo bez nich, a u 103 z těchto pacientů byla hodnocena účinnost.

Vysoce rizikový NMIBC nereagující na BCG byl definován jako přetrvávající onemocnění po adekvátní terapii BCG, recidiva onemocnění po počátečním stavu bez nádoru po adekvátní terapii BCG, nebo onemocnění ve stadiu T1 po jednom indukčním cyklu BCG. Adekvátní BCG terapie byla definována jako podání alespoň pěti ze šesti dávek počátečního indukčního cyklu a buď: alespoň dvou ze tří dávek udržovací terapie, nebo alespoň dvou ze šesti dávek druhého indukčního cyklu. Před léčbou všichni pacienti podstoupili transuretrální resekci nádoru močového měchýře (*transurethral resection of bladder tumour*, TURBT) za účelem odstranění všech resekovatelných lézí (komponenty Ta a T1). Bylo povoleno ponechání zbytkového CIS (komponenty Tis), který nebylo možno zcela odstranit. Ze studie byli vyloučeni pacienti s extravezikálním karcinomem (tj. v oblasti močové trubice, močovodu nebo ledvinné pánvičky), karcinomem infiltrujícím svalovinu močového měchýře (T2-T4) nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem.

Primárním cílem bylo hodnocení míry kompletní odpovědi (*complete response*, CR) (definované jako negativní výsledky cystoskopie, případně s TURBT/biopsiemi, a cytologie moči). Sekundárním cílem bylo hodnocení trvání CR.

Stav onemocnění byl hodnocen každé 3 měsíce pomocí cystoskopie, cytologie a biopsií, pokud to bylo klinicky indikováno. Povinné biopsie močového měchýře byly prováděny u pacientů, u kterých odpověď přetrvávala ve 12. měsíci.

Pacientům byl podáván přípravek ADSTILADRIN (75 ml intravezikální instilace 3×10^{11} virových částic/ml, viz bod 4.2) každé tři měsíce po dobu 12 měsíců při absenci recidivy HG. Všem pacientům bylo nabídnuto pokračování v léčbě přípravkem ADSTILADRIN, pokud nedošlo k recidivě HG, a pacienti byli sledováni z hlediska bezpečnosti bez ohledu na to, zda pokračovali v léčbě, po dobu až 5 let od podání první dávky.

Charakteristiky populace (n = 103) ve studii účinnosti u CIS byly: medián věku 71 let (rozmezí od 44 do 89 let), přičemž 76,7 % pacientů bylo ve věku nad 65 let. Celkem 88,3 % pacientů byli muži a 11,7 % ženy. Vzorec nádorů při vstupu do studie byl následující: CIS s T1 (4,9 %), CIS s vysokostupňovým Ta (18,4 %) a pouze CIS (76,7 %). Medián počtu předchozích instilací BCG byl 12 (rozmezí 8 až 18).

Přípravek ADSTILADRIN dosáhl primárního cílového parametru kompletní odpovědi ve 3. měsíci u pacientů s CIS \pm Ta/T1.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti ze studie CS-003

Ukazatel účinnosti	ADSTILADRIN (n = 103)
Míra kompletní odpovědi ^a ve 3. měsíci, % (n)	53,4 % (55)
(95% CI)	(43,3; 63,3)

Trvání odpovědi^b	-
Medián v měsících ^c (rozmezí)	9,7 (3; 61)
% (n) s trváním \geq 12 měsíců ^d	45,5 % (25)

^a CR bylo dosaženo, pokud cytologie moči byla negativní a cytoskopii nebyly zjištěny žádné léze, a/nebo biopsie močového měchýře (pokud byly provedeny) byly negativní

^b Na základě 55 pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi.

^c Odráží období od okamžiku dosažení kompletní odpovědi.

^d Nominální hodnota pro návštěvu za účelem hodnocení účinnosti od okamžiku první instilace přípravku ADSTILADRIN.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADSTILADRIN u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních nádorů močového měchýře (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů ve studiích fáze I a II nebyla detekována žádná systémová expozice DNA pocházející z vektoru, výjimkou byl 1 ze 40 pacientů ve studii fáze II.

Vektorově specifická DNA byla přítomna v moči většiny pacientů ve studii fáze I a u všech pacientů ve studii fáze II. Přítomnost korelovala s úrovní dávky. Vektorově specifická DNA přetrvávala po dobu nejméně 14 dní ve studii fáze I a nejméně 12 dní ve studii fáze II. Ve studii fáze II byli 3 z 23 (13 %) pacientů před podáním druhé dávky pozitivní na vektorově specifickou DNA.

Pomocná látka Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid) zvyšuje účinnost vstupu adenoviru do uroteliálních buněk. Systémová expozice Syn3NODA byla hodnocena ve studii fáze I a bylo zjištěno, že je přechodná, s průměrným poločasem eliminace 8,4 hodiny bez známek retence.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studii toxicity po opakovaném podávání u opic způsobilo intravezikální podání nadofaragenu firadenoveku mírný až středně těžký zánět močových cest, včetně chronického zánětu *tunica muscularis*, ulcerace a tkáňových změn (hyperplazie urotelu a vakuolizace cytoplazmy) po první a druhé dávce. Po dvouměsíčním zotavovacím období po podání druhé dávky bylo pozorováno částečné vymizení příznaků, přičemž u několika zvířat přetrvával minimální zánět urotelu a fibróza *lamina propria* močového měchýře.

Studie kancerogenity nebyly s nadofaragenem firadenovekem provedeny.

Studie reprodukční toxicity nebyly s nadofaragenem firadenovekem provedeny. Po intravezikálním podání došlo k distribuci pomocné látky Syn3NODA([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid) do vaječníků a dělohy u samic potkanů a do varlat a prostaty u samců králíků. Nadofaragen firadenovek byl po intravezikálním podání distribuován do vaječníků u samic opic a do varlat u samců opic. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání pomocné látky Syn3NODA nebyly zaznamenány žádné makroskopické ani histopatologické nálezy související s léčbou v reprodukčních tkáních potkanů (studie s intravenózním podáním, pouze Syn3NODA) ani u makaků jávských (studie s intravezikálním podáním) při expozicích až 143násobku a 124násobku, resp. 47násobku a 57násobku klinické systémové AUC u samic a samců makaků jávských, samic potkanů a samců potkanů, v uvedeném pořadí. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání

nadofaragenu firadenoveku nebyly zaznamenány žádné makroskopické ani histopatologické nálezy související s léčbou v reprodukčních tkáních makaků jávských při expozicích odpovídajících až 11násobku klinické systémové dávky.

Bylo prokázáno, že pomocná látka Syn3NODA není genotoxická ani v testech *in vitro* (bakteriální mutagenita a chromozomální aberace v lidských lymfocytech), ani ve studii *in vivo* na mikrojádrech u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid
Monohydrát kyseliny citronové (pro úpravu pH) (E 330)
Natrium-citrát (pro úpravu pH) (E 331)
Polysorbát 80 (E 433)
Hydroxypropylbetadex
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (pro úpravu pH) (E 339)
Trometamol (pro úpravu pH)
Sacharóza
Hexahydrát chloridu hořečnatého (E 511)
Glycerol (E 422)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Dočasné podmínky uchovávání neotevřených injekčních lahviček

Přípravek lze uchovávat při teplotě -20 ± 5 °C po dobu maximálně tří měsíců, aniž by došlo k překročení původního data použitelnosti vytištěného na injekční lahvičce a krabičce.

Při uchovávání při teplotě -20 ± 5 °C je třeba zaznamenat datum umístění do prostředí o teplotě -20 ± 5 °C. Kromě toho musí být na krabičce uvedeno datum, do kterého má být léčivý přípravek zlikvidován, pokud nebude použit. Tato data mají být v odstavu tří měsíců, ale nesmí překročit původní datum použitelnosti. Toto datum likvidace je nadřazené původnímu datu použitelnosti.

Po zahájení procesu rozmrazování injekční lahvičky může být přípravek ADSTILADRIN uchováván:

- v chladničce při teplotě 2-8 °C po dobu celkem sedmi dnů a
- při pokojové teplotě po dobu maximálně 24 hodin, vždy včetně doby rozmrazování.
- Po zahájení procesu rozmrazování injekční lahvičky znovu nezmrazujte.

Injekční lahvičky lze přemísťovat mezi chladničkou a pokojovou teplotou, pokud není překročena povolená celková doba uchovávání v daných podmínkách (24 hodin při pokojové teplotě a 7 dní v chladničce včetně doby rozmrazování).

Stabilita při použití po odebrání z injekční lahvičky

Pokud nelze podat suspenzi krátce po odebrání z injekční lahvičky, roztok může být uchováván v injekčních stříkačkách po dobu až 6 hodin při pokojové teplotě (20-25 °C), chráněný před světlem.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Pokud přípravek není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do -60 °C.

Chraňte injekční lahvičky před světlem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici.

Podmínky uchovávání neotevřených injekčních lahviček a přípravku po odebrání z injekční lahvičky jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml intravezikální suspenze v jednodávkové průhledné injekční lahvičce ze skla třídy 1 s brombutylovou pryžovou zátkou, utěsněná hliníkovým lemem garantujícím neporušenost obalu.

Jedna krabička obsahuje čtyři injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

- Jakékoli rozlité množství přípravku ADSTILADRIN je třeba ošetřit virucidním prostředkem (např. 5% roztokem chlornanu sodného nebo dezinfekčním prostředkem na bázi peroxidu vodíku) s dobou působení 30 minut. Pro případ rozlití má být v místnosti pro přípravu a v pokoji pacienta k dispozici dezinfekční prostředek.
- Při zacházení s přípravkem ADSTILADRIN nebo při jeho podávání je třeba používat osobní ochranné prostředky (zahrnující rukavice, ochranné brýle, zástěru nebo ochranný oděv).
- Zdravotníci pracovníci patřící mezi imunokompromitované či imunodeficientní osoby nebo těhotné ženy nemají přípravek ADSTILADRIN připravovat, podávat, ani s ním přicházet do styku.

Rozmrazování a doba rozmrazování

Při rozmrazování při pokojové teplotě:

Zmrazené injekční lahvičky rozmraznou přibližně za 3-5 hodin mimo kartonovou vložku při pokojové teplotě (20-25 °C) (za 8-10 hodin uvnitř vložky). Chraňte injekční lahvičky před světlem, i když rozmrazení probíhá mimo kartonovou vložku.

Při rozmrazování v chladničce:

Zmrazené injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN rozmraznou přibližně za 4-5 hodin mimo kartonovou vložku při umístění v chladničce (až 8 °C) (za 11-13 hodin uvnitř vložky). Následná doba potřebná pro ohřátí rozmrazeného přípravku ADSTILADRIN na pokojovou teplotu je přibližně 2 hodiny a 30 minut mimo kartonovou vložku (6 hodin uvnitř vložky).

Nevystavujte injekční lahvičky vyšším teplotám.

Všechny čtyři injekční lahvičky je třeba zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Suspenze je čirá až mírně opalizující a může obsahovat opalizující skvrny. Při výskytu viditelných částic nebo změně barvy přípravek nepoužívejte. Jemně promíchejte. Netřepejte.

Jakmile je zahájen proces rozmrazování (při teplotě 2-8 °C a/nebo při pokojové teplotě), na krabici má být zaznamenáno datum a čas umístění a vyjmutí přípravku ze specifikovaných podmínek uchovávání. Při vyjmutí přípravku má být na krabici zaznamenána zbývající doba při specifikovaných podmínkách uchovávání.

Položky potřebné k instilaci

- Čtyři (4) rozmražené injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN
- Čtyři (4) odvzdušňovací adaptéry (20 mm) vhodné na 30R injekční lahvičky.
- Dvě (2) standardní 50ml nebo 60ml polypropylenové injekční stříkačky s koncovkou Luer Lock, nebo jedna (1) injekční stříkačka s koncovkou Luer Lock o objemu 75 ml nebo větším (maximálně 100 ml)
- Dva (2) adaptéry s koncovkou Luer Lock:
 - Jeden (1) rovný nebo intermitentní močový katetr s proximálním trychtýřovitým zakončením, které lze spojit s adaptérem s koncovkou Luer Lock.
 - Pro instilaci přípravku ADSTILADRIN používejte pouze katetry vyrobené z vinylu/PVC (nepotažené nebo potažené hydrogelem), červeného pryžového latexu nebo silikonu. Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí.

Při manipulaci dodržujte obecná bezpečnostní opatření pro biologicky nebezpečné látky. Zdravotničtí pracovníci patřící mezi imunokompromitované či imunodeficientní osoby nebo těhotné ženy nemají přípravek ADSTILADRIN připravovat, podávat, ani s ním přicházet do styku.

Příprava

1. Za použití aseptické techniky sejměte víčko z injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN a podle pokynů výrobce připojte odvzdušňovací adaptér.
2. Připojte injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky a nasajte obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky. Opakujte kroky 1-2 pro zbývající tři (3) injekční lahvičky, dokud nebude odebráno 75 ml do jedné (1) nebo dvou (2) injekčních stříkaček. Objemy v injekčních stříkačkách nemusí být stejné.
3. Veškerý zbývající objem zlikvidujte v souladu se standardními operačními postupy zdravotnického zařízení (viz níže Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku).
4. Použijte přípravek ADSTILADRIN během 6 hodin od odebrání do injekční stříkačky.

Instilace přípravku ADSTILADRIN do močového měchýře

- Před každou instilací přípravku ADSTILADRIN se doporučuje premedikace anticholinergikem.
- Před podáním je nutné přípravek ADSTILADRIN nechat ohřát na pokojovou teplotu.
- Před podáním přípravku ADSTILADRIN zaveďte pacientovi do močového měchýře za aseptických podmínek jeden rovný nebo intermitentní močový katetr s proximálním trychtýřovitým zakončením, které lze spojit s adaptérem s koncovkou Luer Lock.
- Pro instilaci přípravku ADSTILADRIN používejte pouze katetry vyrobené z vinylu/PVC (nepotažené nebo potažené hydrogelem), červeného pryžového latexu nebo silikonu. Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí.
- Před instilací zcela vyprázdněte močový měchýř pacienta pomocí katetru. Katetr neodstraňujte.
- Připojte Luer Lock koncovku adaptéru katetru k injekční stříkačce obsahující přípravek ADSTILADRIN a vložte zužující se konec adaptéru katetru do trychtýřovitého zakončení katetru.
- Instilujte 75 ml přípravku ADSTILADRIN do močového měchýře pomalu pomocí katetru tak, aby bylo zajištěno podání celého objemu.
- Po instilaci katetr odstraňte.
- Ponechte přípravek ADSTILADRIN v močovém měchýři po dobu 1 hodiny. Během 1hodinové doby působení polohujte pacienta přibližně každých 15 minut z levého boku na pravý, na záda a na břicho, aby bylo dosaženo maximální expozice povrchu močového měchýře. Pokud se

během doby působení u pacienta objeví křeče v močovém měchýři nebo předčasné močení, je možné polohování pacienta upravit nebo přerušit.

- Odstraňte přípravek ADSTILADRIN z močového měchýře pomocí močového katetru, nebo se pacient po uplynutí 1 hodiny může vymočit, a tak zcela vyprázdnit močový měchýř.
- Vyloučená moč se má dezinfikovat po dobu 15 minut pomocí 2 šálků virucidního prostředku (např. domácího dezinfekčního přípravku na bázi chlornanu sodného), teprve poté může být toaleta spláchnuta. Poučte pacienta, aby tento postup po vymočení dodržoval první 2 dny po každém ošetření.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

Je třeba se vyvarovat náhodné expozici nadofaragenu firdenoveku, včetně kontaktu s kůží, očima a sliznicemi.

- V případě náhodné expozice kůže je nutné postiženou oblast důkladně omývat mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut.
- V případě náhodné expozice očí je nutné postiženou oblast důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.
- V případě náhodného požití okamžitě vypláchněte ústa a vypijte velké množství vody.

Opatření, která je nutno přijmout při likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které přišly do styku s přípravkem ADSTILADRIN, je třeba umístit do kontejnerů pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu. Opakovaně použitelné vybavení musí být dekontaminováno v souladu se standardními operačními postupy zdravotnického zařízení pro biologická rizika.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2035/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku ADSTILADRIN u dospělých pacientů s NMIBC, s CIS s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na BCG, předloží držitel rozhodnutí o registraci primární zprávu o klinickém hodnocení ABLE-22, probíhajícím randomizovaném, multicentrickém, otevřeném hodnocení fáze III, včetně údajů z ramene 1 zaměřeného na monoterapii nadofaragenem fíradenovekem: i) míry CR ve 3. měsíci (s vyloučením reindukce) a trvání těchto odpovědí; a ii) údajů o bezpečnosti.	31. března 2029

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADSTILADRIN 3×10^{11} virových částic/ml intravezikální suspenze
nadofaragen firadenovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 ml suspenze nadofaragenu firadenoveku o koncentraci 3×10^{11} virových částic/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: [N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxypropylbetadex, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, trometamol, sacharóza, hexahydrát chloridu hořečnatého, glycerol a voda pro injekci. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Intravezikální suspenze

20 ml x 4 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití
Intravezikální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před světlem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce.

Uchovávejte při teplotě do -60 °C.

Níže lze zaznamenat zbývající dobu použitelnosti za různých podmínek uchovávání.

Datum přemístění do prostředí -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Nové datum použitelnosti (tři měsíce poté) při -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Po zahájení rozmrazování:

Teplota	Datum a čas zahájení	Datum a čas ukončení	Zbývající čas

Po rozmrazení celková doba uchovávání za daných podmínek nemá přesáhnout 7 dní při teplotě 2 – 8 °C a 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C.

Nezmrazujte opakovaně.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které přišly do styku s přípravkem ADSTILADRIN, je třeba umístit do kontejnerů pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2035/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADSTILADRIN 3×10^{11} virových částic/ml intravezikální suspenze nadofaragen firadenovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 ml suspenze nadofaragenu firadenoveku o koncentraci 3×10^{11} virových částic/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: [N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxypropylbetadex, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, trometamol, sacharóza, hexahydrát chloridu hořečnatého, glycerol a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Intravezikální suspenze

20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití
Intravezikální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před světlem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce.

Uchovávejte při teplotě do -60 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které přišly do styku s přípravkem ADSTILADRIN, je třeba umístit do kontejnerů pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2035/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ADSTILADRIN 3×10^{11} virových částic/ml intravezikální suspenze nadofaragen firadenovek

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ADSTILADRIN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ADSTILADRIN podán
3. Jak se přípravek ADSTILADRIN podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ADSTILADRIN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ADSTILADRIN a k čemu se používá

Přípravek ADSTILADRIN je léčivý přípravek pro genovou terapii, který obsahuje léčivou látku nadofaragen firadenovek.

ADSTILADRIN se používá u dospělých k léčbě nádoru močového měchýře bez invaze do svaloviny močového měchýře. U nádoru močového měchýře bez invaze do svaloviny se nádorové buňky nacházejí v tkáni vystylající vnitřek močového měchýře, ale nešíří se do stěny močového měchýře. Podává se dospělým pacientům, u nichž nádorové onemocnění nereagovalo na léčbu pomocí Bacillus Calmette-Guérin (BCG je roztok používaný na stimulaci imunitního systému, přirozené obrany organismu, při léčbě nádorového onemocnění močového měchýře), nebo se po této léčbě vrátilo.

Léčivá látka přípravku ADSTILADRIN, nadofaragen firadenovek, je založena na viru, který byl upraven tak, aby se nemohl šířit v těle. Virus do buněk na povrchu močového měchýře přenáší funkční kopii genu, který obsahuje instrukce pro tvorbu proteinu interferonu- α 2b (IFN α 2b). To umožňuje močovému měchýři produkovat protein IFN α 2b, který zpomaluje nebo zastavuje růst nádorových buněk a také pomáhá stimulovat imunitní systém k boji proti nim.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ADSTILADRIN podán

Přípravek ADSTILADRIN Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na nadofaragen firadenovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Pokud se po léčbě tímto přípravkem odloží operace vedoucí k odstranění celého močového měchýře nebo jeho části, hrozí riziko zhoršení Vašeho nádorového onemocnění.

Předtím, než Vám bude přípravek ADSTILADRIN podán, poraďte se se svým lékařem, pokud:

- jste imunokompromitován(a) nebo imunodeficientní (když je schopnost Vašeho imunitního systému bojovat proti infekcím snížena). Lékař posoudí, zda Vám má být přípravek ADSTILADRIN podán.
- máte infekci močových cest. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás před léčbou přípravkem ADSTILADRIN nebo během ní objeví známky infekce nebo zánětu močového měchýře nebo ledvin, například:
 - zakalená nebo krvavá moč
 - bolest nebo pocit pálení při močení
 - horečka
 - tlak nebo křeče v dolní části břicha nebo zad
 - silná potřeba častého močení, a to i bezprostředně poté, co byl močový měchýř vyprázdněn.

Pokud u Vás v průběhu léčby přípravkem ADSTILADRIN bude diagnostikována infekce močových cest, lékař léčbu přeruší po dobu léčby antibiotiky a dokud infekce močových cest nebude vyléčena.

Pokud se Vás týká cokoliv z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), před podáním přípravku ADSTILADRIN si promluvte se svým lékařem.

Po podání přípravku ADSTILADRIN:

- první 2 dny po podání přípravku ADSTILADRIN do toaletní mísy před močením přidávejte dva šálky dezinfekčního bělicího prostředku používaného v domácnosti (např. 5% chlornan sodný). Po vymočení počkejte 15 minut, než toaletu spláchnete. Po použití toalety si umyjte ruce. Důvodem je teoretické riziko, že léčivá látka přípravku ADSTILADRIN může být dočasně vylučována do moči.
- nedarujte krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Děti a dospívající

Použití přípravku ADSTILADRIN u dětí nebo dospívajících mladších 18 let nebylo studováno, protože uvedené onemocnění se objevuje pouze u dospělých.

Další léčivé přípravky a přípravek ADSTILADRIN

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek ADSTILADRIN podán.

Těhotenství

Použití přípravku ADSTILADRIN se nedoporučuje, pokud jste těhotná nebo pokud jste žena, která může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (prostředky na kontrolu početí). Údaje o podávání přípravku ADSTILADRIN těhotným ženám nejsou k dispozici. Není známo, zda je přípravek ADSTILADRIN bezpečný pro použití během těhotenství nebo zda může poškodit nenarozené dítě.

Pokud můžete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem ADSTILADRIN a po dobu 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou (dvojitou, tj. dvě metody kontroly početí používané zároveň, obvykle bariérová metoda v podobě kondomu spolu s hormonální antikoncepcí) antikoncepční metodu. Před podáním přípravku ADSTILADRIN lékař zkontroluje, zda nejste těhotná.

Kojení

Není známo, zda se přípravek ADSTILADRIN vylučuje do mateřského mléka. Lékař rozhodne, zda máte během léčby přípravkem ADSTILADRIN pokračovat v kojení.

Muži

Během léčby přípravkem ADSTILADRIN a po dobu 3 měsíců po poslední dávce používejte účinnou bariérovou antikoncepční metodu. Během léčby přípravkem ADSTILADRIN a po dobu 3 měsíců po poslední dávce také nedarujte sperma.

Partneři

Během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce se partneři musí vyvarovat kontaktu se spermatem. Tím zabráníte tomu, aby se Váš partner dostal do kontaktu s virem.

Pokud máte partnerku, která může otěhotnět, je třeba, aby během Vaší léčby přípravkem ADSTILADRIN a po dobu 6 měsíců po poslední dávce používala účinnou (dvojitou) antikoncepční metodu. Důvodem je vyloučení teoretického rizika vystavení buněk plodu viru.

Porad'te se se svým lékařem o vhodných antikoncepčních metodách.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že přípravek ADSTILADRIN ovlivní Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80

Přípravek ADSTILADRIN obsahuje pomocnou látku nazývanou polysorbát 80. Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce.

3. Jak se přípravek ADSTILADRIN podává

Léčba přípravkem ADSTILADRIN bude probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nádorem močového měchýře bez invaze do svaloviny.

Léčba přípravkem ADSTILADRIN se podává v dávce 3×10^{11} virových částic/ml, přičemž do močového měchýře se přípravek podává v objemu 75 ml. Léčba Vám bude podávána každé tři měsíce až do doby, kdy na ni přestanete reagovat nebo ji přestanete snášet.

Před podáním přípravku ADSTILADRIN

Před podáním přípravku ADSTILADRIN Vám lékař může podat další lék (tzv. anticholinergikum). Tento lék se podává za účelem snížení případného podráždění močového měchýře a zastavení močení při podávání přípravku ADSTILADRIN. Užíjte tento lék podle pokynů lékaře.

Jak se přípravek ADSTILADRIN podává

- Do močového měchýře bude zaveden močový katetr (pružná hadička), aby došlo k vyprázdnění.
- Přípravek ADSTILADRIN bude pomalu podáván do močového měchýře pomocí močového katetru, který bude po podání veškerého léku vyjmut.
- Přípravek ADSTILADRIN bude ponechán v močovém měchýři po dobu 1 hodiny a lékař Vás může požádat, abyste změnil(a) polohu z levého boku na pravý a ze zad na břicho. Tím se zajistí, že se přípravek ADSTILADRIN dostane na celý povrch močového měchýře.
- Pokud v průběhu tohoto procesu pocítíte křeče nebo dojde k močení, lékař Vás může požádat o změnu polohy.
- Po 1 hodině Vám lékař vyprázdní močový měchýř pomocí močového katetru, nebo Vás požádá, abyste se vymočil(a).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku ADSTILADRIN, než mělo být

Jelikož tento lék podává lékař, je nepravděpodobné, že by Vám podal příliš velké množství. Pokud k tomu přesto dojde, lékař bude v případě potřeby léčit příznaky.

Jestliže zmeškáte návštěvu lékaře určenou pro podání přípravku ADSTILADRIN

- Ihned zavolejte svému lékaři a domluvte si nový termín návštěvy.
- Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léku.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek ADSTILADRIN

Přerušení léčby může zastavit účinek léku. Nepřestávejte s léčbou přípravkem ADSTILADRIN bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při používání přípravku ADSTILADRIN se mohou objevit následující nežádoucí účinky: V klinické studii byly jako závažný nežádoucí účinek hlášeny mdloby (časté, mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10). Pokud u Vás dojde k mdlobám, je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Únik tekutiny z místa podání léku (výtok v místě instilace)
- Pocit únavy (únava)
- Horečka (pyrexie)
- Zimnice
- Mimovolné stahy močového měchýře (spasmus močového měchýře)
- Náhlá silná potřeba močení (urgentní nucení na močení)
- Krev v moči (hematurie)
- Bolestivé močení (dysurie)
- Bolest v částech těla, kde probíhá shromažďování a vylučování moči (bolest v oblasti dolních močových cest)
- Abnormálně časté močení (polakisurie)
- Průjem
- Bolest břicha (abdominální bolest)
- Bolest hlavy
- Infekce v částech těla, kde probíhá shromažďování a vylučování moči (infekce močových cest)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- Bolest
- Onemocnění podobné chřipce
- Celkový pocit nepohody (malátnost)
- Léková intolerance
- Neschopnost ovládat močení (močová inkontinence)
- Nadměrné močení v noci (nykturie)
- Neschopnost zcela vyprázdnit močový měchýř (retence moči)
- Krvácení v částech těla, kde probíhá shromažďování a vylučování moči (krvácení z močového traktu)
- Abnormální zápach moči
- Zánět močového měchýře, který může způsobovat bolest a nepříjemný pocit při močení (neinfekční cystitida)
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zvracení
- Naléhavá potřeba vyprázdnit střevo (naléhavá defekace)
- Bolest žaludku a střev (gastrointestinální bolest)
- Závrať

- Mdloby (synkopa)
- Pocity jako necitlivost, brnění, mravenčení (parestezie)
- Bolest svalů (myalgie)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Bolest v prstech na ruce, na nohou, bolest v chodidlech, dlaních (bolest v končetině)
- Svalová slabost
- Ztuhlost svalů, kostí a kloubů (muskuloskeletální)
- Noční pocení
- Nadměrné pocení (hyperhidróza)
- Alergický zánět kůže (alergická dermatitida)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Návaly horka
- Nadměrné močení (zvýšený výdej moči)
- Snížená chuť k jídlu
- Nízká hladina krevních destiček, složek, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie)
- Nízké hladiny neutrofilů, patřících mezi bílé krvinky, které bojují proti infekci (neutropenie)
- Pocit neklidu
- Vulvovaginální diskomfort

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli jiný nežádoucí účinek, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ADSTILADRIN uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky, kteří lék připravují a podávají:

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte injekční lahvičky před světlem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce.

Před zahájením procesu rozmrazování

- Uchovávejte při teplotě do -60 °C .
- Přípravek lze uchovávat při teplotě $-20 \pm 5\text{ °C}$ po dobu maximálně tří měsíců. Při uchování při teplotě $-20 \pm 5\text{ °C}$ je třeba zaznamenat datum umístění do prostředí o teplotě $-20 \pm 5\text{ °C}$. Kromě toho musí být na krabičce uvedeno datum, do kterého má být léčivý přípravek zlikvidován, pokud nebude použit. Tato data mají být v odstavu tří měsíců, ale nesmí překročit původní datum použitelnosti. Toto datum likvidace je nadřazené původnímu datu použitelnosti.

Po zahájení procesu rozmrazování injekční lahvičky

- Uchovávejte v chladničce při teplotě $2\text{--}8\text{ °C}$ po dobu celkem 7 dnů (včetně doby rozmrazování), a/nebo
- Uchovávejte při pokojové teplotě po dobu maximálně 24 hodin (včetně doby rozmrazování).

Stabilita při použití po odebrání léku z injekční lahvičky

Pokud nelze podat suspenzi krátce po odebrání z injekční lahvičky, roztok může být uchováván v injekčních stříkačkách po dobu až 6 hodin při pokojové teplotě (20-25 °C), chráněný před světlem.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud přípravek není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Podrobnosti týkající se rozmrazování naleznete v informacích určených pro zdravotnické pracovníky na konci této příbalové informace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Jednorázové materiály, které přišly do styku s přípravkem ADSTILADRIN, je třeba umístit do kontejnerů pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu. Opakovaně použitelné vybavení musí být dekontaminováno v souladu se standardními operačními postupy zdravotnického zařízení. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ADSTILADRIN obsahuje

- Léčivou látkou je nadofaragen fíradenovek. Jedna injekční lahvička obsahuje 20 ml suspenze o koncentraci 3×10^{11} virových částic/ml.
- Dalšími složkami jsou [N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid, monohydrát kyseliny citronové (pro úpravu pH) (E 330), natrium-citrát (pro úpravu pH) (E 331), polysorbát 80 (E 433) (viz bod 2 „Přípravek ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80“), hydroxypropylbetadex, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (pro úpravu pH) (E 339), trometamol (pro úpravu pH), sacharóza, hexahydrát chloridu hořečnatého (E 511), glycerol (E 422) a voda pro injekci.

Jak přípravek ADSTILADRIN vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ADSTILADRIN je intravezikální suspenze. Po rozmrazení je přípravek ADSTILADRIN opalizující, bezbarvá suspenze.

Injekční lahvičky k jednorázovému použití jsou průhledné, ze skla třídy 1, s brombutylovou pryžovou zátkou, utěsněné lemlem garantujícím neporušenost obalu.

Přípravek ADSTILADRIN je dodáván v krabici obsahující čtyři (4) injekční lahvičky o objemu 20 ml určené k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

Výrobce

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Ferring Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

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

Eesti

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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
Tālrs: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Imunokompromitované a imunodeficientní osoby a těhotné ženy mezi zdravotnickými pracovníky

Zdravotničtí pracovníci patřící mezi imunokompromitované či imunodeficientní osoby nebo těhotné ženy nemají přípravek ADSTILADRIN připravovat, podávat, a ani s ním přicházet do styku z důvodu teoretického rizika adenovirové infekce.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

- Jakékoli rozlité množství přípravku ADSTILADRIN je třeba ošetřit virucidním prostředkem (např. 5% roztokem chlornanu sodného nebo dezinfekčním prostředkem na bázi peroxidu

vodíku) s dobou působení 30 minut. Pro případ rozlití má být v místnosti pro přípravu a v pokoji pacienta k dispozici dezinfekční prostředek.

- Při zacházení s přípravkem ADSTILADRIN nebo při jeho podávání je třeba používat osobní ochranné prostředky (zahrnující rukavice, ochranné brýle, zástěru nebo ochranný oděv).

Rozmrazování a doba rozmrazování

Při rozmrazování při pokojové teplotě:

Zmrazené injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN rozmrznou přibližně za 3-5 hodin mimo kartonovou vložku při pokojové teplotě (20-25 °C) (za 8-10 hodin uvnitř vložky). Chraňte injekční lahvičky před světlem, i když rozmrazení probíhá mimo kartonovou vložku.

Při rozmrazování v chladničce:

Zmrazené injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN rozmrznou přibližně za 4-5 hodin mimo kartonovou vložku při umístění v chladničce (2-8 °C) (za 11-13 hodin uvnitř přihrádky). Následná doba potřebná pro ohřátí rozmrazeného přípravku ADSTILADRIN na pokojovou teplotu je přibližně 2 hodiny a 30 minut mimo kartonovou vložku (6 hodin uvnitř vložky).

Nevystavujte injekční lahvičky vyšším teplotám.

Všechny čtyři injekční lahvičky je třeba zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Suspenze je čirá až mírně opalizující a může obsahovat opalizující skvrny. Při výskytu viditelných částic nebo změně barvy přípravek nepoužívejte. Jemně promíchejte. Netřepejte.

Jakmile je zahájen proces rozmrazování (při teplotě 2-8 °C a/nebo při pokojové teplotě), na krabici má být zaznamenáno datum a čas umístění a vyjmutí přípravku ze specifikovaných podmínek uchovávání. Při vyjmutí přípravku má být na krabici zaznamenána zbývající doba při specifikovaných podmínkách uchovávání.

Položky potřebné k instilaci

- Čtyři (4) rozmrazené injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN
- Čtyři (4) odvzdušňovací adaptéry (20 mm) vhodné na 30R injekční lahvičky.
- Dvě (2) standardní 50ml nebo 60ml polypropylenové injekční stříkačky s koncovkou Luer Lock, nebo jedna (1) injekční stříkačka s koncovkou Luer Lock o objemu 75 ml nebo větším (maximálně 100 ml)
- Dva (2) adaptéry s koncovkou Luer Lock:
 - Jeden (1) rovný nebo intermitentní močový katetr s proximálním trychtýřovitým zakončením, které lze spojit s adaptérem s koncovkou Luer Lock.
 - Pro instilaci přípravku ADSTILADRIN používejte pouze katetry vyrobené z vinylu/PVC (nepotažené nebo potažené hydrogelem), červeného pryžového latexu nebo silikonu. Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí.

Příprava

1. Za použití aseptické techniky sejměte víčko z injekční lahvičky s přípravkem ADSTILADRIN a podle pokynů výrobce připojte odvzdušňovací adaptér.
2. Připojte injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky a nasajte obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky. Opakujte kroky 1-2 pro zbývající tři (3) injekční lahvičky, dokud nebude odebráno 75 ml do jedné (1) nebo dvou (2) injekčních stříkaček. Objemy v injekčních stříkačkách nemusí být stejné.
3. Veškerý zbývající objem zlikvidujte v souladu s obecnými bezpečnostními opatřeními.
4. Použijte přípravek ADSTILADRIN během 6 hodin od odebrání do injekční stříkačky.

Instilace přípravku ADSTILADRIN do močového měchýře

- Před každou instilací se doporučuje premedikace anticholinergikem.
- Před podáním je nutné přípravek ADSTILADRIN nechat ohřát na pokojovou teplotu.
- Před podáním přípravku ADSTILADRIN pacientovi zaveďte jeden rovný nebo intermitentní močový katetr s proximálním trychtýřovitým zakončením, které lze spojit s adaptérem s koncovkou Luer Lock.
- Pro instilaci přípravku ADSTILADRIN používejte pouze katetry vyrobené z vinylu/PVC (nepotažené nebo potažené hydrogelem), červeného pryžového latexu nebo silikonu. Nepoužívejte katetry potažené stříbrem nebo antibiotiky nebo s jejich příměsí.
- Před instilací přípravku ADSTILADRIN zcela vyprázdněte močový měchýř pacienta pomocí katetru. Katetr neodstraňujte.
- Připojte Luer Lock koncovku adaptéru katetru k injekční stříkačce obsahující přípravek ADSTILADRIN a vložte zužující se konec adaptéru katetru do trychtýřovitého zakončení katetru.
- Pomalu instilujte 75 ml přípravku ADSTILADRIN do močového měchýře pomocí katetru tak, aby bylo zajištěno podání celého objemu.
- Po instalaci má být katetr odstraněn.
- Přípravek ADSTILADRIN má být ponechán v močovém měchýři po dobu 1 hodiny. Během 1hodinové doby působení se má pacient přibližně každých 15 minut polohovat z levého boku na pravý, na záda a na břicho, aby bylo dosaženo maximální expozice povrchu močového měchýře. Pokud se během doby působení u pacienta objeví křeče v močovém měchýři nebo předčasné močení, je možné polohování pacienta upravit nebo přerušit.
- Odstraňte přípravek ADSTILADRIN z močového měchýře v rámci rutinního vyprázdnění, nebo se pacient po uplynutí 1 hodiny může vymočit, a tak zcela vyprázdnit močový měchýř.
- Vyloučená moč má být dezinfikována po dobu 15 minut pomocí dvou šálků virucidního prostředku, teprve poté může být toaleta spláchnuta; tento postup je třeba dodržovat první 2 dny po každém podání.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

Je třeba se vyvarovat náhodné expozici nadofaragenu firdenoveku, včetně kontaktu s kůží, očima a sliznicemi.

- V případě náhodné expozice kůže je nutné postiženou oblast důkladně omývat mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut.
- V případě náhodné expozice očí je nutné postiženou oblast důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.
- V případě náhodného požití okamžitě vypláchněte ústa a vypijte velké množství vody.

Opatření, která je nutno přijmout při likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které přišly do styku s přípravkem ADSTILADRIN, je třeba umístit do kontejnerů pro likvidaci biologicky nebezpečného odpadu. Opakovaně použitelné vybavení musí být dekontaminováno v souladu se standardními operačními postupy zdravotnického zařízení pro biologická rizika.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU A PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.