

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml suspensión intravesical

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Nadofaragén firadenovec es un medicamento de terapia génica que introduce el gen responsable para la expresión de la proteína interferón- $\alpha 2b$  humana (IFN $\alpha 2b$ ) en las células de la vejiga. Se trata de un vector adenoviral recombinante no replicativo de tipo 5 que contiene el ADNc del transgén IFN $\alpha 2b$  bajo el control del promotor inmediato-temprano del citomegalovirus.

Nadofaragén firadenovec se produce en células renales embrionarias humanas mediante tecnología de ADN recombinante.

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 20 ml de suspensión de nadofaragén firadenovec con una concentración de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales (pv)/ml.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 9,6 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión intravesical.

Suspensión opalescente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ADSTILADRIN está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) que no responde al bacilo de Calmette-Guérin (BCG) con carcinoma *in situ* (CIS), con o sin tumores papilares.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y administrar en centros sanitarios y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con CVNMI.

## Posología

La dosis recomendada de ADSTILADRIN es de 75 ml a una concentración de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales (pv)/ml, administrada por instilación intravesical cada tres (3) meses.

La duración máxima del tratamiento se debe determinar en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente. La respuesta se debe reevaluar antes de cada instilación, y el medicamento se debe suspender en caso de recurrencia de alto grado (AG) o de toxicidad inaceptable.

### Pretratamiento anticolinérgico

Se recomienda la premedicación con una dosis única de un anticolinérgico antes de cada instilación (ver sección 4.4).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de 65 años o más.

#### *Insuficiencia hepática o renal*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADSTILADRIN en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se recomienda un ajuste de la dosis en estos pacientes.

#### *Población pediátrica*

El uso de ADSTILADRIN en la población pediátrica para la indicación del tratamiento del CVNMI que no responde a BCG con CIS con o sin tumores papilares no es apropiado.

### Forma de administración

ADSTILADRIN es solo para instilación intravesical.

#### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

ADSTILADRIN se debe descongelar y preparar para la instilación intravesical antes de su administración. Para consultar las instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

#### *Instilación intravesical*

- En condiciones asépticas, introduzca en la vejiga un catéter urinario recto o intermitente con una abertura proximal en forma de embudo que permita ajustar el adaptador Luer Lock. Utilice únicamente catéteres de vinilo/PVC (sin recubrimiento o recubiertos con hidrogel), látex de caucho rojo o silicona para instilar ADSTILADRIN. No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos.
- Utilice el catéter para vaciar completamente la vejiga antes de instilar. No retire el catéter, se debe dejar colocado para la instilación del producto.
- Conecte el extremo Luer Lock del adaptador del catéter a la jeringa que contiene ADSTILADRIN e introduzca el extremo cónico del adaptador del catéter en la abertura con forma de embudo del catéter.
- Instile lentamente 75 ml de ADSTILADRIN en la vejiga a través del catéter, asegurándose de que se administra el volumen completo.
- Retire el catéter tras la instilación.
- Retenga ADSTILADRIN en la vejiga durante 1 hora. Durante el tiempo de permanencia de 1 hora, cambie al paciente de posición, del lado izquierdo al derecho y de boca arriba a boca abajo, para maximizar la exposición de la superficie de la vejiga. Cambie al paciente de posición aproximadamente cada 15 minutos. Si, durante el tiempo de permanencia, el paciente presenta calambres en la vejiga o micción prematura, se puede ajustar o interrumpir el cambio de posición del paciente.
- Evacúe ADSTILADRIN de la vejiga mediante un catéter urinario, o bien el paciente puede orinar y vaciar completamente la vejiga una vez haya transcurrido 1 hora.

- Desinfecte la orina evacuada durante 15 minutos con 2 tazas de agente viricida (p. ej., lejía doméstica) antes de tirar de la cadena. Indique al paciente que haga esto después de cada micción durante los 2 primeros días después de cada tratamiento (ver también la sección 4.4).

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Riesgo de cáncer de vejiga músculo invasivo y metastásico con el retraso de la cistectomía

El retraso de la cistectomía en pacientes con CIS con o sin tumores papilares que no responde a BCG podría dar lugar al desarrollo de cáncer de vejiga músculo invasivo o metastásico.

De los 107 pacientes con CIS tratados con ADSTILADRIN en el estudio CS-003, el 7,5 % (n = 8) progresó a cáncer de vejiga músculo invasivo (pT2 o superior) y/o con ganglios linfáticos metastásicos (pN+). Cuatro pacientes presentaron progresión durante el tratamiento en el momento de la primera recurrencia, con una mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la progresión de 686 días (intervalo: 76-1178). Los cuatro pacientes restantes pasaron a un estadio superior en el momento de la cistectomía, con una mediana de tiempo desde la persistencia o recurrencia del CIS hasta la cistectomía de 235 días (intervalo: 64-335).

Si los pacientes con CIS que son candidatos a una cistectomía no presentan una respuesta completa al tratamiento después de 3 meses o si el CIS reaparece, se debe considerar la cistectomía. El riesgo de desarrollar cáncer de vejiga músculo invasivo o metastásico aumenta cuanto más se retrasa la cistectomía en presencia de CIS persistente.

#### Infección del tracto urinario

Se debe descartar la infección del tracto urinario antes de cada instilación vesical (la inflamación de la mucosa vesical puede aumentar el riesgo de diseminación hematológica de ADSTILADRIN). Si se diagnostica una infección del tracto urinario durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente esté asintomático y se haya completado el tratamiento con antibióticos.

#### Profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes y embarazadas

Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes o embarazadas no deben preparar, administrar ni entrar en contacto con ADSTILADRIN debido al riesgo teórico de infección por adenovirus (ver sección 6.6).

#### Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor, no deben entrar en contacto con ADSTILADRIN debido al riesgo teórico de infección por adenovirus.

#### Excreción del vector

Se debe indicar a los pacientes que añadan dos tazas de agente viricida (p. ej., lejía doméstica, como hipoclorito de sodio al 5 %) a la taza del inodoro antes de orinar y que esperen 15 minutos antes de

tirar de la cadena. Esto se debe hacer durante los 2 primeros días después de cada tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos después de usar el inodoro.

#### Lesión y contaminación del tracto urinario

Debido a la vía de administración intravesical, se debe tener cuidado de no dañar el tracto urinario ni introducir contaminantes en el aparato urinario.

#### Medidas anticonceptivas en hombres y mujeres

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y durante 3 meses tras la última dosis para evitar exponer a las parejas sexuales al virus (ver sección 4.6).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo (doble) efectivo durante el tratamiento y durante 6 meses tras la última dosis para evitar el riesgo teórico de exponer las células fetales al virus (ver sección 4.6).

#### Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con ADSTILADRIN no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes.

#### Pretratamiento anticolinérgico

Se recomienda la premedicación con una dosis única de un anticolinérgico antes de cada instilación (salvo contraindicación) para reducir la posible irritación de la vejiga y prevenir el vaciado prematuro de la vejiga.

#### Excipiente con efecto conocido

ADSTILADRIN contiene polisorbato 80, que puede causar reacciones alérgicas.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con ADSTILADRIN, se debe comprobar si las mujeres en edad fértil están embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo (doble) efectivo durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la última dosis.

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la última dosis.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nadofaragén firadenovec en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse ADSTILADRIN durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nadofaragén firadenovec.

## Lactancia

Se desconoce si nadofaragén firadenovec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los posibles efectos de nadofaragén firadenovec en la fertilidad y no se han realizado estudios preclínicos (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de ADSTILADRIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron signos y síntomas del tracto urinario inferior relacionados con el procedimiento de instilación intravesical, secreción en la zona de instilación (33,1 %), espasmo vesical (19,7 %), micción urgente (18,5 %), hematuria (16,6 %), disuria (15,9 %), infección del tracto urinario (14,6 %), dolor del tracto urinario inferior (10,8 %) y polaquiuria (9,6 %). Además, también se notificaron con frecuencia otras reacciones adversas, como fatiga (23,6 %), pirexia (15,9 %), escalofríos (15,3 %), cefalea (15,3 %) y diarrea (10,8 %).

Las reacciones adversas intensas más frecuentes (grado  $\geq 3$  según los criterios NCI CTCAE) fueron micción urgente (1,3 %), síncope (0,6 %), hipertensión (0,6 %), espasmo vesical (0,6 %) e incontinencia urinaria (0,6 %).

La reacción adversa grave más frecuente fue el síncope (0,6 %).

La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 1,3 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron secreción en la zona de instilación (0,6 %) y espasmo vesical (0,6 %).

La frecuencia de interrupción de la dosis debido a las reacciones adversas fue del 34,4 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron secreción en la zona de instilación (24,2 %), micción urgente (8,3 %), espasmo vesical (8,3 %) e incontinencia urinaria (2,5 %).

#### Tabla de reacciones adversas

En el estudio CS-003 pivotal de un solo grupo, 157 pacientes fueron expuestos a ADSTILADRIN. En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas identificadas en los pacientes con CVNMI que no responde a BCG. A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas identificados en 157 pacientes expuestos a nadofaragén firadenovec durante una mediana de duración del tratamiento de 3,4 meses en el estudio clínico CS-003. Las frecuencias de las reacciones adversas en el estudio clínico CS-003 se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas, en las que una proporción de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener otras causas distintas al fármaco, como la enfermedad, el procedimiento de instilación, otros medicamentos o causas no relacionadas.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1 Reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Síncope Mareo Parestesia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Dolor abdominal <sup>1</sup>
	Frecuentes	Náuseas Vómitos Necesidad apremiante de defecar Dolor gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Sudores nocturnos Hiperhidrosis Dermatitis alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia Artralgia Dolor en una extremidad Debilidad muscular Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Espasmo vesical Micción urgente Hematuria <sup>2</sup> Disuria Dolor del tracto urinario inferior <sup>3</sup> Polaquiuria
	Frecuentes	Incontinencia urinaria <sup>4</sup> Nicturia Retención urinaria Hemorragia en el tracto urinario Olor de la orina anormal Cistitis no infecciosa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Molestia vulvovaginal
	Muy frecuentes	Secreción en la zona de instilación Fatiga <sup>5</sup> Pirexia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Escalofríos
	Frecuentes	Dolor Enfermedad de tipo gripal Malestar Intolerancia a fármaco
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Excreción de orina aumentada

1 Incluye dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia abdominal.

2 Incluye hematuria y presencia de sangre en orina.

3 Incluye dolor de vejiga, dolor uretral, molestias en la vejiga e irritación de la vejiga.

4 Incluye incontinencia urinaria e incontinencia imperiosa.

5 Incluye fatiga y astenia.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se notificó síncope (0,6 %) como una reacción adversa con un inicio a los 4 días del tratamiento. Una caída provocada por la pérdida de consciencia produjo lesiones que requirieron atención médica urgente. El síncope se resolvió 3 días después de su inicio y no se repitió con los tratamientos posteriores.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No hay experiencia de casos de sobredosis con ADSTILADRIN en los estudios clínicos. En caso de sospecha de una sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, tratarlos sintomáticamente y aplicar las medidas de apoyo necesarias.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Terapia celular y génica antineoplásica. Código ATC: L01XL10.

#### Mecanismo de acción

ADSTILADRIN es una terapia génica basada en un vector adenoviral recombinante no replicativo de tipo 5 que contiene el transgén IFN $\alpha$ 2b humano. La administración intravesical de ADSTILADRIN da lugar a la entrada de las partículas virales en las células tumorales y en el urotelio que recubren la superficie luminal de la vejiga, lo que produce la expresión de la proteína IFN $\alpha$ 2b por parte de dichas células. En las células transducidas, el ADN del virus no se integra en el genoma. El tratamiento con nadofaragén firadenovec ha demostrado efectos antitumorales en ratones con xenoinjertos (células cancerosas) de vejiga.

#### Efectos farmacodinámicos

El marcador farmacodinámico IFN $\alpha$ 2b estaba presente en la orina de todos los pacientes de los estudios de fase 1 y 2, excepto en dos pacientes que recibieron la dosis más baja en el estudio de fase 1 ( $3 \times 10^9$  pv/ml). La proteína IFN $\alpha$ 2b se detectó en la orina hasta el día 12 después de la dosis.

Se detectaron niveles cuantificables de proteína IFN $\alpha$ 2b en suero en un subgrupo de pacientes (4 de 17) en el estudio de fase 1. El grado de exposición fue bajo y transitorio, con una duración máxima de 96 horas tras la administración de la dosis. En el estudio de fase 2, 12 de los 40 pacientes presentaron niveles cuantificables de proteína IFN $\alpha$ 2b en suero el día 2 del mes 1 y 2 de los 40 pacientes el día 12.

### Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ADSTILADRIN en el estudio CS-003 (NCT02773849), un estudio pivotal, abierto, de un solo grupo y multicéntrico, en 157 pacientes con CVNMI de alto grado (AG) que no responde a BCG. El estudio incluyó a 107 pacientes con carcinoma *in situ* (CIS), con o sin tumores concomitantes Ta o T1 de alto grado (AG) (CIS  $\pm$  Ta/T1), y se evaluó la eficacia en 103 de esos pacientes.

El CVNMI de alto riesgo que no responde a BCG se definió como enfermedad persistente tras un tratamiento adecuado con BCG, recurrencia de la enfermedad después de un estado inicial libre de tumor tras un tratamiento adecuado con BCG o enfermedad T1 tras un único ciclo de inducción con BCG. El tratamiento con BCG adecuado se definió como la administración de al menos cinco de las seis dosis de un ciclo de inducción inicial más cualquiera de las siguientes opciones: al menos dos de las tres dosis de tratamiento de mantenimiento o al menos dos de las seis dosis de un segundo ciclo de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes se habían sometido a una resección transuretral del tumor de vejiga (RTUV) para extirpar toda la enfermedad resecable (componentes Ta y T1). Se permitió el CIS residual (componentes Tis) que no era susceptible de resección completa. El estudio excluyó a los pacientes con carcinoma urotelial extravesical (es decir, uretra, uréter o pelvis renal), músculo invasivo (T2-T4) o metastásico.

El objetivo principal era evaluar la tasa de respuesta completa (RC) (definida por resultados negativos en la cistoscopia, con RTUV/biopsias según correspondiera, y citología urinaria). El objetivo secundario era evaluar la durabilidad de la RC.

El estado de la enfermedad se evaluó cada 3 meses mediante cistoscopia, citología y biopsias, si estaba clínicamente indicado. Se realizaron biopsias vesicales obligatorias en los pacientes que seguían respondiendo al tratamiento en el mes 12.

Los pacientes recibieron tratamiento con ADSTILADRIN (75 ml de instilación intravesical con  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml, ver sección 4.2) cada tres meses durante 12 meses en ausencia de recurrencia de AG. Se ofreció a todos los pacientes continuar el tratamiento con ADSTILADRIN en ausencia de recurrencia de AG y se les hizo un seguimiento de la seguridad independientemente del tratamiento continuado hasta 5 años después de la primera dosis.

Las características de la población de eficacia (n = 103) del estudio de CIS fueron una mediana de edad de 71 años (con un intervalo de 44 a 89 años), con un 76,7 % de los pacientes mayores de 65 años. El 88,3 % de los pacientes eran hombres y el 11,7 % mujeres. El patrón tumoral al inicio del estudio era CIS con T1 (4,9 %), CIS con Ta de alto grado (18,4 %) y solo CIS (76,7 %). La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12 (intervalo de 8 a 18).

ADSTILADRIN alcanzó el criterio de valoración principal de respuesta completa (RC) en el mes 3 en pacientes con CIS  $\pm$  Ta/T1.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2 Resultados de eficacia del estudio CS-003**

Variable de eficacia	ADSTILADRIN (n = 103)
Tasa de respuesta completa <sup>a</sup> en el mes 3, % (n)	53,4 % (55)
(IC del 95 %)	(43,3; 63,3)
Duración de la respuesta <sup>b</sup>	-

Mediana en meses <sup>c</sup> (intervalo)	9,7 (3; 61)
% (n) con duración $\geq$ 12 meses <sup>d</sup>	45,5 % (25)

<sup>a</sup> Se alcanzaba la RC cuando la citología urinaria era negativa y no se visualizaban lesiones mediante cistoscopia, y/o todas las biopsias de la vejiga (si se realizaban) eran negativas.

<sup>b</sup> Basada en 55 pacientes que alcanzaron una respuesta completa.

<sup>c</sup> Refleja el periodo desde el momento en que se alcanzó la respuesta completa.

<sup>d</sup> Valor nominal para la visita de evaluación de la eficacia desde el momento de la primera instilación de ADSTILADRIN.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ADSTILADRIN en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas de vejiga (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No se detectó exposición sistémica al ADN derivado del vector en los pacientes de los estudios de fase 1 y 2, excepto en 1 de los 40 pacientes del estudio de fase 2.

Se detectó ADN específico del vector en la orina de la mayoría de los pacientes del estudio de fase 1 y de todos los pacientes del estudio de fase 2. La presencia se correlacionó con el nivel de dosis. El ADN específico del vector persistió durante al menos 14 días en el estudio de fase 1 y al menos 12 días en el estudio de fase 2. Tres de los 23 pacientes (13 %) del estudio de fase 2 dieron positivo en ADN específico del vector antes de la segunda dosis.

El excipiente Syn3NODA potencia la entrada eficiente del adenovirus en las células uroteliales. La exposición sistémica al Syn3NODA se evaluó en el estudio de fase 1 y se observó que era transitoria, con una  $t_{1/2}$  de eliminación media de 8,4 horas, sin evidencia de retención.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en monos, nadofaragén firadenovec intravesical produjo inflamación del tracto urinario de leve a moderada, incluida inflamación crónica en la túnica muscular, ulceración y cambios tisulares (hiperplasia urotelial y vacuolización citoplasmática) tras la primera y la segunda dosis. Tras un periodo de recuperación de 2 meses después de la segunda dosis, se observó una resolución parcial, con una inflamación urotelial mínima y fibrosis en la lámina propia de la vejiga que permaneció en algunos animales.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nadofaragén firadenovec.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con nadofaragén firadenovec. El excipiente Syn3NODA se distribuyó al ovario y al útero en ratas hembra y a los testículos y la próstata en conejos macho tras la administración intravesical. Nadofaragén firadenovec se distribuyó al ovario en monos hembra y a los testículos en monos macho tras la administración intravesical. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas con Syn3NODA, no se observaron hallazgos macroscópicos ni histopatológicos relacionados con el tratamiento en los tejidos reproductivos de las ratas (estudio IV, Syn3NODA solo) ni en los monos *cynomolgus* (estudio intravesical) con exposiciones de hasta 143 y 124 veces, 47 y 57 veces el AUC sistémica clínica en monos hembra y macho, ratas hembra y ratas macho, respectivamente. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas con nadofaragén firadenovec, no se observaron hallazgos macroscópicos ni histopatológicos relacionados con el tratamiento en los

tejidos reproductivos de monos *cynomolgus* con exposiciones de hasta 11 veces la dosis sistémica clínica.

Se ha demostrado que Syn3NODA no es genotóxico tanto en ensayos *in vitro* (mutagenicidad bacteriana y aberración cromosómica en linfocitos humanos) como en un estudio *in vivo* de micronúcleos en ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Syn3NODA ([N-(3-colamidopropil)-N-(3-lactobionamidopropil)]-colamida)

Ácido cítrico monohidrato (para ajustar el pH) (E 330)

Citrato de sodio (para ajustar el pH) (E 331)

Polisorbato 80 (E 433)

Hidroxiopropilbetadex (E 459)

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH) (E 339)

Trometamol (para ajustar el pH)

Sacarosa

Cloruro de magnesio hexahidrato (E 511)

Glicerol (E 422)

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3 Periodo de validez

4 años

#### Condiciones de conservación temporal para viales sin abrir

El producto puede conservarse a  $-20 \pm 5$  °C durante un periodo máximo de tres meses sin exceder la fecha de caducidad original impresa en el vial y en la caja.

Cuando se conserva a  $-20 \pm 5$  °C, se debe anotar la fecha en la que se coloca a esta temperatura de  $-20 \pm 5$  °C. Además, se debe escribir en la caja la fecha en la que se debe desechar el medicamento si no se utiliza. Estas dos fechas deben estar separadas por tres meses, pero no deben sobrepasar la fecha de caducidad original. Esta fecha de eliminación sustituye a la fecha de caducidad original.

Una vez iniciado el procedimiento de descongelación del vial, ADSTILADRIN se puede conservar:

- en nevera a una temperatura entre 2 y 8 °C durante un total de siete días y
- a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas, incluido el tiempo de descongelación;
- una vez iniciada la descongelación, no volver a congelar los viales.

Los viales pueden pasar de la nevera a la temperatura ambiente si no se supera el tiempo total de conservación permitido en cada condición (24 horas a temperatura ambiente y 7 días en nevera, incluido el tiempo de descongelación).

#### Estabilidad en uso tras la extracción del vial

Si no es posible administrar la suspensión poco después de su extracción, la solución se puede conservar en jeringas durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente (20-25 °C), protegida de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de abertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Proteger los viales de la luz. Conservar los viales en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación de los viales sin abrir y tras la extracción del vial, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

20 ml de suspensión intravesical en un vial de vidrio transparente de tipo 1 de un solo uso con un tapón de goma de bromobutilo sellado con un precinto de aluminio inviolable.

Cada caja contiene cuatro viales.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

- Cualquier derrame de ADSTILADRIN se debe tratar con un agente viricida (como desinfectante de hipoclorito de sodio al 5 % o de peróxido de hidrógeno) durante 30 minutos. Debe haber desinfectante en la zona de preparación y en la habitación del paciente por si se produce un derrame.
- Se debe utilizar un equipo de protección personal (que incluya guantes, gafas de seguridad, delantal o ropa protectora) durante la manipulación o administración de ADSTILADRIN.
- Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes o embarazadas no deben preparar, administrar ni entrar en contacto con ADSTILADRIN.

##### Descongelación y tiempo de descongelación

Cuando se descongelan a temperatura ambiente:

Los viales congelados se descongelarán en aproximadamente 3-5 horas fuera de la caja con separadores cuando se dejen a temperatura ambiente ( $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (8-10 horas dentro de la caja con separadores). Proteger los viales de la luz, incluso si se descongelan fuera de la caja con separadores.

Cuando se descongelan en la nevera:

Los viales congelados de ADSTILADRIN se descongelarán en aproximadamente 4-5 horas fuera de la caja con separadores cuando se dejen en la nevera (hasta  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (11-13 horas dentro de la caja con separadores). El tiempo posterior para que ADSTILADRIN descongelado alcance la temperatura ambiente es de aproximadamente 2 horas y 30 minutos fuera de la caja con separadores (6 horas dentro de la caja con separadores).

No exponer los viales a temperaturas más altas.

Se deben inspeccionar los cuatro viales para detectar partículas visibles y cambio de color. La suspensión es de transparente a ligeramente opalescente y puede contener motas opalescentes. No lo utilice si observa partículas visibles o decoloración. Mezclar suavemente. No agitar.

Una vez iniciado el procedimiento de descongelación (a 2-8 °C y/o temperatura ambiente), se debe anotar en la caja la fecha y la hora en que se ha colocado y retirado el producto de las condiciones de conservación especificadas. Al retirar el producto, se debe anotar en la caja el tiempo restante en las condiciones de conservación específicas.

#### Materiales necesarios para la instilación

- Cuatro (4) viales descongelados de ADSTILADRIN.
- Cuatro (4) adaptadores con ventilación para viales (20 mm) apropiados para un vial de 30R.
- Dos (2) jeringas Luer Lock estándar de polipropileno de 50 o 60 ml o una (1) jeringa Luer Lock igual o superior a 75 ml (máximo 100 ml).
- Dos (2) adaptadores Luer Lock:
  - Un (1) catéter uretral recto o intermitente con una abertura proximal en forma de embudo que se ajuste al adaptador Luer Lock.
  - Utilice únicamente catéteres de vinilo/PVC (sin recubrimiento o recubiertos con hidrogel), látex de caucho rojo o silicona para instilar ADSTILADRIN. No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos.

Siga las precauciones universales en materia de riesgos biológicos para su manipulación. Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes o embarazadas no deben preparar, administrar ni entrar en contacto con ADSTILADRIN.

#### Preparación

1. Utilizando una técnica aséptica, retire la cápsula del vial de ADSTILADRIN y acople un adaptador con ventilación para viales de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
2. Conecte la jeringa al adaptador del vial y extraiga el contenido del vial a la jeringa. Repita los pasos 1 y 2 con los tres (3) viales restantes hasta extraer 75 ml a una (1) o dos (2) jeringas. No es necesario que los volúmenes de las jeringas sean iguales.
3. Deseche cualquier volumen restante de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro (ver más abajo Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento).
4. Utilice ADSTILADRIN en las 6 horas siguientes a su extracción a la jeringa.

#### Instilación vesical de ADSTILADRIN

- Se recomienda la premedicación con un anticolinérgico antes de cada instilación de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración.
- Antes de administrar ADSTILADRIN al paciente, introduzca un catéter urinario recto o intermitente con una abertura proximal en forma de embudo que se adapte al adaptador Luer Lock en la vejiga en condiciones asépticas.
- Utilice únicamente catéteres de vinilo/PVC (sin recubrimiento o recubiertos con hidrogel), látex de caucho rojo o silicona para instilar ADSTILADRIN. No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos.
- Utilice el catéter para vaciar completamente la vejiga del paciente antes de instilar. No retire el catéter.
- Conecte el extremo Luer Lock del adaptador del catéter a la jeringa que contiene ADSTILADRIN e introduzca el extremo cónico del adaptador del catéter en la abertura con forma de embudo del catéter.
- Instile lentamente 75 ml de ADSTILADRIN en la vejiga a través del catéter, asegurándose de que se administra el volumen completo.
- Retire el catéter tras la instilación.
- Retenga ADSTILADRIN en la vejiga durante 1 hora. Durante el tiempo de permanencia de 1 hora, cambie al paciente de posición aproximadamente cada 15 minutos, del lado izquierdo al derecho y de boca arriba a boca abajo, para maximizar la exposición de la superficie de la

- vejiga. Si, durante el tiempo de permanencia, el paciente presenta calambres en la vejiga o micción prematura, se puede ajustar o interrumpir el cambio de posición del paciente.
- Evacúe ADSTILADRIN de la vejiga mediante un catéter urinario, o bien el paciente puede orinar y vaciar completamente la vejiga una vez haya transcurrido 1 hora.
  - Se debe desinfectar la orina evacuada durante 15 minutos con 2 tazas de agente viricida (p. ej., lejía doméstica) antes de tirar de la cadena. Indique al paciente que haga esto después de cada micción durante los 2 primeros días después de cada tratamiento.

#### Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a nadofaragén firadenovec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las mucosas.

- En caso de exposición accidental de la piel, se debe limpiar bien la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos.
- En caso de exposición accidental de los ojos, se debe aclarar bien la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.
- En caso de ingestión accidental, se debe enjuagar inmediatamente la boca y beber abundante agua.

#### Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que hayan entrado en contacto con ADSTILADRIN se deben introducir en recipientes para residuos biológicos peligrosos para su destrucción. El equipo no desechable se debe descontaminar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro para residuos biológicos peligrosos.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Dinamarca

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/26/2035/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y  
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Finlandia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Finlandia

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN  
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de ADSTILADRIN en pacientes adultos con CVNMI que no responde a BCG con CIS con o sin tumores papilares, el TAC deberá presentar el informe primario del ensayo clínico ABLE-22, un ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto en curso, que incluya la siguiente información del grupo 1 de nadofaragén firadenovec en monoterapia: i) la tasa de RC en el mes 3 (excluyendo la reinducción) y la duración de estas respuestas; y ii) los datos de seguridad.	31 de marzo de 2029

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml suspensión intravesical  
nadofaragén firadenovec

### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 20 ml de suspensión de nadofaragén firadenovec con una concentración de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Syn3NODA, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, hidroxipropilbetadex, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, trometamol, sacarosa, cloruro de magnesio hexahidrato, glicerol y agua para preparaciones inyectables. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión intravesical

20 ml  $\times$  4 viales

### 5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Únicamente para un solo uso  
Vía intravesical

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Proteger de la luz. Conservar los viales en la caja.

Conservar por debajo de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

A continuación se puede registrar el periodo de vida útil restante en diferentes condiciones de conservación.

Fecha de traslado a  $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ : \_/\_\_/\_\_

Nueva fecha de caducidad (tres meses después de a  $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): \_/\_\_/\_\_

Después de iniciar la descongelación:

Temp.	Fecha de inicio + hora	Fecha de finalización + hora	Tiempo restante

Después de la descongelación, el tiempo total de conservación en cada condición no debe exceder de 7 días a  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  o de 24 horas a  $20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

No volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que hayan entrado en contacto con ADSTILADRIN se deben introducir en recipientes para residuos biológicos peligrosos para su destrucción.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/26/2035/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

### ETIQUETA DEL VIAL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml suspensión intravesical  
nadofaragén firadenovec

#### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 20 ml de suspensión de nadofaragén firadenovec con una concentración de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Syn3NODA, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, hidroxipropilbetadex, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, trometamol, sacarosa, cloruro de magnesio hexahidrato, glicerol y agua para preparaciones inyectables.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión intravesical

20 ml

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Únicamente para un solo uso  
Vía intravesical

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Proteger de la luz. Conservar los viales en la caja.

Conservar por debajo de -60 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que hayan entrado en contacto con ADSTILADRIN se deben introducir en recipientes para residuos biológicos peligrosos para su destrucción.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/26/2035/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### ADSTILADRIN $3 \times 10^{11}$ partículas virales/ml suspensión intravesical nadofaragén firadenovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es ADSTILADRIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren ADSTILADRIN
3. Cómo se administra ADSTILADRIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADSTILADRIN
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ADSTILADRIN y para qué se utiliza

ADSTILADRIN es un medicamento de terapia génica que contiene el principio activo nadofaragén firadenovec.

ADSTILADRIN se utiliza en adultos para el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo. En el cáncer de vejiga no músculo invasivo, las células cancerosas se encuentran en el tejido que recubre el interior de la vejiga, pero no se han diseminado a la pared de la vejiga. Se utiliza en adultos cuyo cáncer no ha respondido al tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG, una solución utilizada para estimular el sistema inmunitario, las defensas naturales del organismo, en el tratamiento del cáncer de vejiga) o ha reaparecido tras dicho tratamiento.

El principio activo de ADSTILADRIN, nadofaragén firadenovec, se basa en un virus que ha sido modificado para que no pueda propagarse por el organismo. El virus introduce una copia funcional del gen que proporciona las instrucciones para producir la proteína interferón- $\alpha 2b$  (IFN $\alpha 2b$ ) en las células de la superficie de la vejiga. Esto permite que la vejiga produzca la proteína IFN $\alpha 2b$ , que ralentiza o detiene el crecimiento de las células cancerosas y también ayuda a estimular el sistema inmunitario para que las ataque.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren ADSTILADRIN

##### No le deben administrar ADSTILADRIN

- si es alérgico a nadofaragén firadenovec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Riesgo de que el cáncer empeore si se retrasa la intervención quirúrgica para extirpar toda o parte de la vejiga tras el tratamiento con este medicamento.

Consulte a su médico antes de que le administren ADSTILADRIN si:

- está inmunodeprimido o es inmunodeficiente (cuando la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones está reducida). Su médico evaluará si debe administrarle ADSTILADRIN;
- tiene una infección del tracto urinario. Informe a su médico si tiene signos de infección o inflamación de la vejiga o los riñones antes o durante el tratamiento con ADSTILADRIN, incluyendo:
  - orina turbia o con sangre;
  - dolor o sensación de escozor al orinar;
  - fiebre;
  - presión o calambres en la parte inferior del estómago o la espalda;
  - necesidad urgente de orinar con frecuencia, incluso justo después de haber orinado.

Si le diagnostican una infección del tracto urinario durante su tratamiento con ADSTILADRIN, su médico interrumpirá el tratamiento hasta que haya terminado el tratamiento con antibióticos y la infección del tracto urinario se haya curado.

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro), consulte a su médico antes de que le administren ADSTILADRIN.

Después de que le hayan administrado ADSTILADRIN:

- durante los primeros 2 días después de que le hayan administrado ADSTILADRIN, debe añadir dos tazas de lejía doméstica (p. ej., hipoclorito de sodio al 5 %) a la taza del inodoro antes de orinar. Después de orinar, espere 15 minutos antes de tirar de la cadena. Asegúrese de lavarse las manos después de usar el inodoro. Esto se debe al riesgo teórico de que el principio activo de ADSTILADRIN pueda excretarse temporalmente por la orina;
- no debe donar sangre, órganos, tejidos ni células.

### **Niños y adolescentes**

No se ha estudiado el uso de ADSTILADRIN en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, ya que la enfermedad indicada solo se presenta en adultos.

### **Otros medicamentos y ADSTILADRIN**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren ADSTILADRIN.

#### Embarazo

No se recomienda utilizar ADSTILADRIN si está embarazada o si es una mujer que puede quedarse embarazada y no está utilizando métodos anticonceptivos efectivos. No hay datos relativos al uso de ADSTILADRIN en mujeres embarazadas. Se desconoce si ADSTILADRIN es seguro durante el embarazo o si puede causar daño al feto.

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (doble, es decir, dos métodos anticonceptivos utilizados a la vez, normalmente un método de barrera, como preservativos, junto con anticonceptivos hormonales) durante el tratamiento con ADSTILADRIN y durante los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis. Su médico comprobará si está embarazada antes de que le administren ADSTILADRIN.

#### Lactancia

Se desconoce si ADSTILADRIN se excreta en la leche materna. Su médico decidirá si debe continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con ADSTILADRIN.

## Hombres

Utilice un método anticonceptivo de barrera efectivo durante el tratamiento con ADSTILADRIN y durante los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis. Tampoco debe donar esperma durante el tratamiento con ADSTILADRIN ni durante los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis.

## Parejas

Las parejas deben evitar el contacto con el semen durante su tratamiento con ADSTILADRIN y durante los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis. Esto es para evitar que su pareja entre en contacto con el virus.

Si su pareja es una mujer que puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo (doble) efectivo mientras usted esté recibiendo el tratamiento con ADSTILADRIN y durante los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis. Esto es para evitar el riesgo teórico de exponer las células fetales al virus.

Consulte con su médico qué métodos anticonceptivos son adecuados.

## **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que ADSTILADRIN afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **ADSTILADRIN contiene polisorbato 80**

ADSTILADRIN contiene un excipiente llamado polisorbato 80. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

## **3. Cómo se administra ADSTILADRIN**

El tratamiento con ADSTILADRIN será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo.

El tratamiento con ADSTILADRIN se administra a una dosis de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml con un volumen de 75 ml que se introduce en la vejiga. El tratamiento se le administrará cada tres meses hasta que deje de responder al mismo o ya no pueda tolerarlo.

### **Antes de que le administren ADSTILADRIN**

Es posible que su médico le administre otro medicamento (llamado anticolinérgico) antes de administrarle ADSTILADRIN. Este medicamento se administra para reducir la posible irritación de la vejiga y evitar que orine cuando se le administre ADSTILADRIN. Tome este medicamento siguiendo las instrucciones de su médico.

### **Antes de que le administren ADSTILADRIN**

- Se le introducirá un catéter urinario (tubo flexible) en la vejiga para vaciarla de orina.
- ADSTILADRIN se introducirá lentamente en la vejiga a través del catéter urinario, que se retirará una vez que se haya administrado todo el medicamento.
- ADSTILADRIN permanecerá en la vejiga durante 1 hora y es posible que el médico le pida que cambie de posición, pasando de estar sobre el costado izquierdo a estar sobre el derecho, y de estar boca arriba a estar boca abajo. Esto es para asegurarse de que ADSTILADRIN llegue a toda la superficie de la vejiga.
- Si tiene calambres en la vejiga u orina durante el procedimiento, es posible que su médico le pida que cambie de posición.
- Después de 1 hora, su médico vaciará su vejiga con un catéter urinario, o es posible que le pida que orine.

### **Si le administran más ADSTILADRIN del que deben**

Dado que este medicamento se lo administra un médico, es poco probable que se le administre más de lo que se debe. Si esto ocurriera, su médico tratará los síntomas según sea necesario.

### **Si falta a una cita para recibir ADSTILADRIN**

- Llame a su médico inmediatamente para reprogramar su cita.
- Es muy importante que no se salte ninguna dosis de este medicamento.

### **Si deja de recibir ADSTILADRIN**

Dejar el tratamiento puede frenar su efecto. No deje el tratamiento con ADSTILADRIN a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se pueden producir los siguientes efectos adversos con ADSTILADRIN:

En un estudio clínico, se ha notificado desmayo (frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas) como efecto adverso grave. Acuda inmediatamente al médico si sufre un desmayo.

### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Fuga de líquido de la zona donde se administró el medicamento (secreción en la zona de instilación)
- Cansancio (fatiga)
- Fiebre (pirexia)
- Escalofríos
- Contracción involuntaria del músculo de la vejiga (espasmo vesical)
- Necesidad repentina de orinar (micción urgente)
- Sangre en la orina (hematuria)
- Dolor al orinar (disuria)
- Dolor en las partes del cuerpo que recogen y expulsan la orina (dolor del tracto urinario inferior)
- Micción anormalmente frecuente (polaquiuria)
- Diarrea
- Dolor de estómago (abdominal)
- Dolor de cabeza
- Infección de las partes del cuerpo que recogen y expulsan la orina (infección del tracto urinario)

### **Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)**

- Dolor
- Enfermedad de tipo gripal
- Malestar general (malestar)
- Intolerancia a fármaco
- Falta de control al orinar (incontinencia urinaria)
- Necesidad de orinar por la noche (nicturia)
- Incapacidad para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria)
- Sangrado en las partes del cuerpo que recogen y expulsan la orina (hemorragia en el tracto urinario)
- Olor de la orina anormal
- Inflamación de la vejiga que puede causar dolor y molestias al orinar (cistitis no infecciosa)
- Náuseas
- Vómitos

- Necesidad urgente de defecar (necesidad apremiante de defecar)
- Dolor de estómago y de tripa (gastrointestinal)
- Mareo
- Desmayo (síncope)
- Sensaciones como entumecimiento, hormigueo y pinchazos (parestesia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor en los dedos de las manos y los pies, pies, manos (dolor en una extremidad)
- Debilidad muscular
- Rigidez muscular, ósea y articular (musculoesquelética)
- Sudores nocturnos
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Inflamación alérgica de la piel (dermatitis alérgica)
- Tensión arterial alta (hipertensión)
- Sofocos
- Exceso de orina (excreción de orina aumentada)
- Apetito disminuido
- Niveles bajos de plaquetas en sangre, componentes que ayudan a la coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- Niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos que combate las infecciones (neutropenia)
- Sensación de inquietud
- Molestia vulvovaginal

Consulte a su médico si presenta cualquier otro efecto adverso.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ADSTILADRIN**

Esta información está destinada únicamente a los profesionales sanitarios que prepararán y administrarán el medicamento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Proteger los viales de la luz. Conservar los viales en el embalaje exterior.

### Antes de iniciar el procedimiento de descongelación

- Conservar por debajo de  $-60\text{ °C}$ .
- Se puede conservar a  $-20 \pm 5\text{ °C}$  durante un periodo máximo de 3 meses. Cuando se conserva a  $-20 \pm 5\text{ °C}$ , se debe anotar la fecha en la que se coloca a esta temperatura de  $-20 \pm 5\text{ °C}$ . Además, se debe escribir en la caja la fecha en la que se debe eliminar el medicamento si no se utiliza. Estas fechas deben estar separadas por tres meses, pero no deben superar la fecha de caducidad original. Esta fecha de eliminación sustituye a la fecha de caducidad original.

### Desde el inicio del procedimiento de descongelación del vial

- Conservar en la nevera a una temperatura entre 2 y 8 °C durante un total de 7 días (incluido el tiempo de descongelación) y/o
- Conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas (incluido el tiempo de descongelación).

### Estabilidad en uso tras la extracción del vial

Si no es posible administrar la suspensión poco después de su extracción, la solución se puede conservar en jeringas durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente (20-25 °C), protegida de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de abertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario.

Para más información sobre la descongelación, consulte la información destinada a los profesionales sanitarios al final de este prospecto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Los materiales desechables que hayan entrado en contacto con ADSTILADRIN se deben introducir en recipientes para residuos biológicos peligrosos para su destrucción. El equipo no desechable se puede descontaminar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ADSTILADRIN**

- El principio activo es nadofaragén firadenovec. Cada vial contiene 20 ml de suspensión con una concentración de  $3 \times 10^{11}$  partículas virales/ml.
- Los demás excipientes son Syn3NODA, ácido cítrico monohidrato (para ajustar el pH) (E 330), citrato de sodio (para ajustar el pH) (E 331), polisorbato 80 (E 433) (ver sección 2 «ADSTILADRIN contiene polisorbato 80»), hidroxipropilbetadex (E 459), dihidrogenofosfato sódico dihidrato (para ajustar el pH) (E 339), trometamol (para ajustar el pH), sacarosa, cloruro de magnesio hexahidrato (E 511), glicerol (E 422) y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

ADSTILADRIN es una suspensión intravesical. Cuando se descongela, ADSTILADRIN es una suspensión opalescente e incolora.

Los viales son de vidrio transparente de tipo 1 de un solo uso con un tapón de goma de bromobutilo sellado con un precinto de aluminio inviolable.

ADSTILADRIN se suministra en una caja que contiene cuatro (4) viales de 20 ml de un solo uso.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Dinamarca

**Responsable de la fabricación**

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Finlandia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Ferring Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 431 5852 0  
info-service@fering.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@fering.com

**France**

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

**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@fering.be

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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  
Tālrs: +371 674 50497  
centralpharma@centralpharma.lv

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

Importante: Consulte la Ficha técnica o Resumen de las características del producto antes del uso.

**Profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes y embarazadas**

Los profesionales sanitarios inmunodeprimidos, inmunodeficientes o embarazadas no deben preparar, administrar ni entrar en contacto con ADSTILADRIN debido al riesgo teórico de infección por adenovirus.

## Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OMG).

- Cualquier derrame de ADSTILADRIN se debe tratar con un agente viricida (como desinfectante de hipoclorito de sodio al 5 % o de peróxido de hidrógeno) durante 30 minutos. Debe haber desinfectante en la zona de preparación y en la habitación del paciente por si se produce un derrame.
- Se debe utilizar un equipo de protección personal (que incluya guantes, gafas de seguridad, delantal o ropa protectora) durante la manipulación o administración de ADSTILADRIN.

## Descongelación y tiempo de descongelación

Cuando se descongelan a temperatura ambiente:

Los viales de ADSTILADRIN congelados se descongelarán en aproximadamente 3-5 horas fuera de la caja con separadores cuando se dejen a temperatura ambiente (20-25 °C) (8-10 horas dentro de la caja con separadores). Proteger los viales de la luz, incluso si se descongelan fuera de la caja con separadores.

Cuando se descongelan en la nevera:

Los viales congelados de ADSTILADRIN se descongelarán en aproximadamente 4-5 horas fuera de la caja con separadores cuando se dejen en la nevera (2-8 °C) (11-13 horas dentro de la caja con separadores). El tiempo posterior para que ADSTILADRIN descongelado alcance la temperatura ambiente es de aproximadamente 2 horas y 30 minutos fuera de la caja con separadores (6 horas dentro de la caja con separadores).

No exponer los viales a temperaturas más altas.

Se deben inspeccionar los cuatro viales para detectar partículas visibles y cambio de color. La suspensión es de transparente a ligeramente opalescente y puede contener motas opalescentes. No lo utilice si observa partículas visibles o decoloración. Mezclar suavemente. No agitar.

Una vez iniciado el procedimiento de descongelación (a 2-8 °C y/o temperatura ambiente), se debe anotar en la caja la fecha y la hora en que se ha colocado y retirado el producto de las condiciones de conservación especificadas. Al retirar el producto, se debe anotar en la caja el tiempo restante en las condiciones de conservación específicas.

## Materiales necesarios para la instilación

- Cuatro (4) viales descongelados de ADSTILADRIN.
- Cuatro (4) adaptadores con ventilación para viales (20 mm) apropiados para un vial de 30R.
- Dos (2) jeringas Luer Lock estándar de polipropileno de 50 o 60 ml o una (1) jeringa Luer Lock igual o superior a 75 ml (máximo 100 ml).
- Dos (2) adaptadores Luer Lock:
  - Un (1) catéter uretral recto o intermitente con una abertura proximal en forma de embudo que se ajuste al adaptador Luer Lock.
  - Utilice únicamente catéteres de vinilo/PVC (sin recubrimiento o recubiertos con hidrogel), látex de caucho rojo o silicona para instilar ADSTILADRIN. No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos.

## Preparación

1. Utilizando una técnica aséptica, retire la cápsula del vial de ADSTILADRIN y acople un adaptador con ventilación para viales de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
2. Conecte la jeringa al adaptador del vial y extraiga el contenido del vial a la jeringa. Repita los pasos 1 y 2 con los tres (3) viales restantes hasta extraer 75 ml a una (1) o dos (2) jeringas. No es necesario que los volúmenes de las jeringas sean iguales.

3. Deseche cualquier volumen restante de acuerdo con las precauciones universales.
4. Utilice ADSTILADRIN en las 6 horas siguientes a su extracción a la jeringa.

#### Instilación vesical de ADSTILADRIN

- Se recomienda la premedicación con un anticolinérgico antes de cada instilación de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su administración.
- Antes de administrar ADSTILADRIN al paciente, introduzca un catéter urinario recto o intermitente con una abertura proximal en forma de embudo que se ajuste al adaptador Luer Lock.
- Utilice únicamente catéteres de vinilo/PVC (sin recubrimiento o recubiertos con hidrogel), látex de caucho rojo o silicona para instilar ADSTILADRIN. No utilice catéteres recubiertos o impregnados con plata o antibióticos.
- Utilice el catéter para vaciar completamente la vejiga del paciente antes de instilar ADSTILADRIN. No retire el catéter.
- Conecte el extremo Luer Lock del adaptador del catéter a la jeringa que contiene ADSTILADRIN e introduzca el extremo cónico del adaptador del catéter en la abertura con forma de embudo del catéter.
- Instile lentamente 75 ml de ADSTILADRIN en la vejiga a través del catéter, asegurándose de que se administra el volumen completo.
- Después de la instilación, se debe retirar el catéter.
- ADSTILADRIN debe permanecer en la vejiga durante 1 hora. Durante el tiempo de permanencia de 1 hora, se debe cambiar al paciente de posición aproximadamente cada 15 minutos, del lado izquierdo al derecho y de boca arriba a boca abajo, para maximizar la exposición de la superficie de la vejiga. Si, durante el tiempo de permanencia, el paciente presenta calambres en la vejiga o micción prematura, se puede ajustar o interrumpir el cambio de posición del paciente.
- Evacúe ADSTILADRIN de la vejiga como parte del vaciado rutinario de la vejiga, o el paciente puede orinar y vaciar completamente la vejiga una vez haya transcurrido 1 hora.
- Se debe desinfectar la orina evacuada durante 15 minutos con dos tazas de agente viricida antes de tirar de la cadena. Esto se debe hacer durante los 2 primeros días después de cada tratamiento.

#### Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a nadofaragén firadenovec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las mucosas.

- En caso de exposición accidental de la piel, se debe limpiar bien la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos.
- En caso de exposición accidental de los ojos, se debe aclarar bien la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.
- En caso de ingestión accidental, se debe enjuagar inmediatamente la boca y beber abundante agua.

#### Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que hayan entrado en contacto con ADSTILADRIN se deben introducir en recipientes para residuos biológicos peligrosos para su destrucción. El equipo no desechable se debe descontaminar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro para residuos biológicos peligrosos.

## **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL Y PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

**Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:**

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.