

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih čestica/ml intravezikalna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Nadofaragen firadenovek lijek je za gensku terapiju koji sadrži gen za ekspresiju ljudskog proteina interferona $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) u stanicama mokraćnog mjehura. To je nereplicirajući rekombinantni adenovirusni vektor tipa 5 koji sadrži komplementarnu DNA transgena IFN $\alpha 2b$ pod kontrolom citomegalovirusnog neposrednog-ranog promotora.

Nadofaragen firadenovek proizvodi se u bubrežnim stanicama ljudskog embrija tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica sadrži 20 ml suspenzije nadofaragen firadenoveka u koncentraciji od 3×10^{11} virusnih čestica (vč)/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 9,6 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intravezikalna suspenzija.

Opalescentna, bezbojna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ADSTILADRIN je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s mišićno neinvazivnim rakom mokraćnog mjehura (engl. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) koji je karcinom *in situ* (engl. *carcinoma in situ*, CIS) s papilarnim tumorima ili bez njih, a ne odgovara na terapiju bakterijom *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i provoditi u kliničkim centrima pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s NMIBC-om.

Doziranje

Preporučena doza lijeka ADSTILADRIN iznosi 75 ml u koncentraciji od 3×10^{11} virusnih čestica (vč)/ml, a primjenjuje se intravezikalnom instilacijom svaka tri (3) mjeseca.

Najdulje trajanje liječenja treba odrediti na temelju kliničkog odgovora i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Odgovor je potrebno ponovno procijeniti prije svake instilacije, a u slučaju recidiva visokog gradusa ili neprihvatljive toksičnosti primjenu lijeka treba prekinuti.

Premedikacija antikolinergicima

Prije svake instilacije preporučuje se premedikacija jednom dozom antikolinergika (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADSTILADRIN u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nisu ustanovljene. Nema preporuka za prilagodbu doze u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ADSTILADRIN u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja NMIBC-a s CIS-om i papilarnim tumorima ili bez njih koji ne odgovara na BCG.

Način primjene

ADSTILADRIN je samo za intravezikalnu instilaciju.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

ADSTILADRIN se prije primjene mora odmrznuti i pripremiti za intravezikalnu instilaciju. Za upute o pripremi i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

Intravezikalna instilacija

- U mokraćni mjehur u aseptičnim uvjetima uvedite ravni ili intermitentni urinarni kateter s proksimalnim ljevkastim otvorom na koji pristaje *Luer lock* nastavak. Za instilaciju lijeka ADSTILADRIN upotrebljavaju se samo kateteri izrađeni od vinila/PVC-a (neobloženi ili obloženi hidrogelom), crvenog gumenog lateksa ili silikona. Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi.
- Kateterom potpuno ispraznite mokraćni mjehur prije instilacije. Kateter se ne smije vaditi; mora biti ostavljen za instilaciju lijeka.
- Pričvrstite *Luer lock* nastavak priključka za kateter na štrcaljku koja sadrži ADSTILADRIN i umetnite suženi dio priključka za kateter u ljevkastu otvor katetera.
- Kroz kateter polako instilirajte u mokraćni mjehur 75 ml lijeka ADSTILADRIN, pazeći da se primijeni cijeli volumen.
- Izvucite kateter nakon instilacije.
- Ostavite ADSTILADRIN u mokraćnom mjehuru 1 sat. Tijekom tog jednosatnog zadržavanja lijeka u mjehuru, mijenjajte položaj bolesnika s lijeve na desnu stranu, na leđa i na trbuh kako bi se maksimalno povećala izloženost površine mokraćnog mjehura. Mijenjajte položaj bolesnika približno svakih 15 minuta. Ako se tijekom zadržavanja lijeka u mjehuru pojave grčevi u mjehuru ili dođe do preranog ispuštanja mokraće, okretanje bolesnika treba prilagoditi ili prekinuti.
- Nakon 1 sata izvucite ADSTILADRIN iz mokraćnog mjehura urinarnim kateterom ili ga bolesnik može izmokruti i potpuno isprazniti mjehur.
- Izmokreni urin dezinficirajte prije ispiranja zahodske školjke s 2 čaše virucidnog sredstva (npr. izbjeljivačem za domaćinstvo) u trajanju od 15 minuta. Upozorite bolesnika da tijekom

prva 2 dana nakon svake primjene lijeka to učini poslije svakog mokrenja (vidjeti također dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Rizik od mišićno invazivnog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura zbog odgođene cistektomije

Odgadanje cistektomije u bolesnika s CIS-om i papilarnim tumorima ili bez njih, koji ne odgovara na BCG, moglo bi dovesti do razvoja mišićno invazivnog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura.

Od 107 bolesnika s CIS-om liječenih lijekom ADSTILADRIN u ispitivanju CS-003, u 7,5 % njih (n = 8) CIS je napredovao u mišićno invazivan stadij (pT2 ili viši) i/ili u rak mokraćnog mjehura s metastazama (pN+) u limfnim čvorovima. U četiri bolesnika do napredovanja je došlo tijekom liječenja prvog recidiva, s medijanom vremena od prve doze do progresije od 686 dana (raspon: 76 – 1178). U ostala četiri bolesnika rak je napredovao u viši stadij u vrijeme cistektomije s medijanom vremena od perzistencije ili recidiva CIS-a do cistektomije od 235 dana (raspon: 64 – 335).

Ako se u bolesnika s CIS-om koji su pogodni za cistektomiju ne postigne potpuni odgovor na liječenje nakon 3 mjeseca ili se CIS vrati, potrebno je razmotriti cistektomiju. Što se duže odgađa cistektomija u slučaju ustrajnog CIS-a, povećava se rizik od razvoja mišićno invazivnog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura.

Infekcija mokraćnog trakta

Infekciju mokraćnog trakta treba isključiti prije svake instilacije lijeka u mjehur (upala sluznice mokraćnog mjehura može povećati rizik od širenja lijeka ADSTILADRIN putem krvi). Ako se tijekom terapije dijagnosticira infekcija mokraćnog trakta, terapiju treba prekinuti sve dok bolesnik ne bude bez simptoma i liječenje antibioticima ne završi.

Imunokompromitirani, imunodeficijentni zdravstveni radnici i trudne zdravstvene radnice

Zdravstveni radnici koji su imunokompromitirani, imunodeficijentni ili trudne zdravstvene radnice, ne smiju pripremati, primjenjivati ili dolaziti u doticaj s lijekom ADSTILADRIN zbog teoretskog rizika od infekcije adenovirusima (vidjeti dio 6.6).

Imunokompromitirani bolesnici

Imunokompromitirani bolesnici, uključujući one koji primaju terapiju imunosupresivima, ne smiju dolaziti u doticaj s lijekom ADSTILADRIN zbog teoretskog rizika od infekcije adenovirusima.

Izlučivanje vektora

Bolesnike treba uputiti da prije mokrenja dodaju u zahodsku školjku dvije čaše virucidnog sredstva (npr. izbjeljivača za domaćinstvo kao što je 5 %-tni natrijev hipoklorit) i pričekaju 15 minuta prije ispiranja školjke. Tako je potrebno postupati tijekom prva 2 dana nakon svake primjene. Bolesnicima treba reći da poslije upotrebe zahoda operu ruke.

Ozljeda i kontaminacija mokraćnog trakta

Zbog intravezikalnog puta primjene potrebno je paziti da se ne ozlijedi mokraćni trakt ili da se u mokraćni sustav ne unesu kontaminanti.

Mjere kontracepcije u muškaraca i žena

Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze pri spolnom odnosu primjenjivati metodu mehaničke kontracepcije kako bi se izbjeglo izlaganje spolnih partnerica virusu (vidjeti dio 4.6).

Ženske bolesnice reproduktivne dobi moraju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze pri spolnom odnosu primjenjivati učinkovitu (dvostruku) metodu kontracepcije kako bi se izbjegao teoretski rizik od izlaganja fetusnih stanica virusu (vidjeti dio 4.6).

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom ADSTILADRIN ne smiju darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Premedikacija antikolinergicima

Prije svake instilacije preporučuje se premedikacija jednom dozom antikolinergika (osim ako je kontraindiciran) kako bi se smanjila moguća iritacija mokraćnog mjehura i spriječilo prerano pražnjenje mjehura.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

ADSTILADRIN sadrži polisorbitat 80, koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Prije započinjanja liječenja lijekom ADSTILADRIN, u žena reproduktivne dobi potrebno je provjeriti status s obzirom na trudnoću.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati učinkovitu (dvostruku) metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju primjenjivati mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni nadofaragen firadenoveka u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). ADSTILADRIN se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nadofaragen firadenovekom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nadofaragen firadenovek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom ADSTILADRIN uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o mogućim učincima nadofaragen firadenoveka na plodnost i nisu provedena neklinička ispitivanja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADSTILADRIN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su znakovi i simptomi u donjem dijelu mokraćnog trakta povezani s postupkom intravezikalne instilacije, istjecanje na mjestu instilacije (33,1 %), spazam mokraćnog mjehura (19,7 %), urinarna urgencija (18,5 %), hematurija (16,6 %), dizurija (15,9 %), infekcija mokraćnog trakta (14,6 %), bol u donjem dijelu mokraćnog trakta (10,8 %) i polakizurija (9,6 %). Osim toga, često su bile prijavljivane i druge nuspojave, kao što su umor (23,6 %), pireksija (15,9 %), zimica (15,3 %), glavobolja (15,3 %) i dijareja (10,8 %).

Najčešće teške nuspojave (prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*], NCI CTCAE ≥ 3 . stupnja) bile su urinarna urgencija (1,3 %), sinkopa (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), spazam mokraćnog mjehura (0,6 %) i urinarna inkontinencija (0,6 %).

Najčešća ozbiljna nuspojava bila je sinkopa (0,6 %).

Učestalost trajnog prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,3 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja bile su istjecanje na mjestu instilacije (0,6 %) i spazam mokraćnog mjehura (0,6 %).

Učestalost privremenog prekida primjene doze zbog nuspojava iznosila je 34,4 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze bile su istjecanje na mjestu instilacije (24,2 %), urinarna urgencija (8,3 %), spazam mokraćnog mjehura (8,3 %) i urinarna inkontinencija (2,5 %).

Tablični popis nuspojava

U ključnom ispitivanju s jednom skupinom, CS-003, lijeku ADSTILADRIN je bilo izloženo 157 bolesnika. U tablici 1 navedene su nuspojave identificirane u bolesnika u kojih NMIBC nije odgovorio na BCG. Učestalosti nuspojava temelje se, osim ako je navedeno drugačije, na učestalostima štetnih događaja svih uzroka zabilježenih u kliničkom ispitivanju CS-003 u 157 bolesnika izloženih nadofaragen firadenoveku tijekom medijana trajanja liječenja od 3,4 mjeseca. Učestalosti nuspojava u kliničkom ispitivanju CS-003 temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, pri čemu se udio događaja za neku nuspojavu može odnositi na uzroke koji nisu povezani s lijekom, kao što su bolest, postupak instilacije, drugi lijek ili nepovezani uzroci.

Nuspojave su razvrstane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i skupinama po učestalosti. Učestalosti su definirane prema sljedećem dogovoru: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1 Tablični popis nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija mokraćnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	trombocitopenija neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	nemir
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	sinkopa omaglica parestezija
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija navala vrućine
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	dijareja bol u abdomenu ¹
	često	mučnina povraćanje potreba za hitnim pražnjenjem crijeva gastrointestinalna bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	noćno znojenje hiperhidroza alergijski dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija artralgija bol u ekstremitetima mišićna slabost ukočenost mišićno-koštanog sustava
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	spazam mokraćnog mjehura urinarna urgencija hematurija ² dizurija bol u donjem dijelu mokraćnog trakta ³ polakizurija
	često	urinarna inkontinencija ⁴ nokturija urinarna retencija krvarenje iz mokraćnog sustava abnormalan miris mokraće neinfektivni cistitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	vulvovaginalna nelagoda
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	istjecanje na mjestu instilacije umor ⁵ pireksija zimica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
	često	bol bolest slična gripi malaksalost intolerancija na lijek
Pretrage	često	povećana proizvodnja mokraće

1 Uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, bol u donjem abdomenu i nelagodu u abdomenu

2 Uključuje hematuriju i krv u mokraći

3 Uključuje bol u mokraćnom mjehuru, uretralnu bol, nelagodu u mokraćnom mjehuru i iritaciju mokraćnog mjehura

4 Uključuje urinarnu inkontinenciju i urgentnu inkontinenciju

5 Uključuje umor i asteniju

Opis odabranih nuspojava

Kao nuspojava prijavljena je sinkopa (0,6 %) koja se dogodila 4 dana nakon liječenja. Pad kao posljedica gubitka svijesti doveo je do ozljeda koje su zahtijevale hitnu liječničku pomoć. Sinkopa se povukla 3 dana nakon nastupa i nije se ponovila tijekom kasnijeg liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje lijekom ADSTILADRIN u kliničkim ispitivanjima. U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma nuspojava, liječiti ga simptomatski i, prema potrebi, započeti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici. Antineoplastična stanična i genska terapija. ATK oznaka: L01XL10.

Mehanizam djelovanja

ADSTILADRIN je genska terapija na temelju nereplicirajućeg rekombinantnog adenovirusnog vektora tipa 5 koja sadrži ljudski transgen IFN α 2b. Intravezikalna primjena lijeka ADSTILADRIN rezultira ulaskom virusnih čestica u stanice tumora i urotela koji čini luminalnu površinu stijenke mokraćnog mjehura, što dovodi do toga da te stanice eksprimiraju protein IFN α 2b. U transduciranim stanicama virusna DNA ne integrira se u genom. Liječenje nadofaragen firadenovekom pokazalo je antitumorske učinke na mišjim ksenograftima mokraćnog mjehura (stanica raka).

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički marker IFN α 2b bio je prisutan u mokraći svih bolesnika u ispitivanjima faze 1 i 2, osim u dva bolesnika pri najnižoj razini doze u ispitivanju faze 1 (3×10^9 vč/ml). Protein IFN α 2b mogao se otkriti u mokraći do 12. dana poslije primjene doze.

Mjerljive razine proteina IFN α 2b u serumu otkrivene su u podskupu bolesnika (4 od 17) u ispitivanju faze 1. Izloženost je bila mala i prolazna, uz maksimalno trajanje od 96 sati nakon primjene doze. U

ispitivanju faze 2, mjerljive količine proteina IFN α 2b u serumu nađene su u 12 od 40 bolesnika 2. dana u 1. mjesecu i u 2 od 40 bolesnika do 12. dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ADSTILADRIN procijenjene su u ispitivanju CS-003 (NCT02773849), otvorenom, multicentričnom, ključnom ispitivanju s jednom skupinom provedenom u 157 bolesnika s NMIBC-om visokog gradusa koji ne odgovara na BCG. U ispitivanje je bilo uključeno 107 bolesnika s karcinomom *in situ* (CIS) s istodobnim tumorima visokog gradusa Ta ili T1 ili bez njih (CIS \pm Ta/T1), a od tih je bolesnika u njih 103 procijenjena djelotvornost.

NMIBC visokog rizika koji ne odgovara na BCG definiran je kao perzistirajuća bolest nakon odgovarajuće terapije BCG-om, recidiv bolesti poslije početnog stanja bez tumora nakon odgovarajuće terapije BCG-om ili bolest T1 nakon jednog ciklusa indukcije BCG-om. Odgovarajuća terapija BCG-om definirana je kao primjena najmanje pet od šest doza inicijalnog ciklusa indukcije plus jedno od sljedećeg: najmanje dvije od tri doze terapije održavanja ili najmanje dvije od šest doza drugog ciklusa indukcije. Prije liječenja svi su bolesnici bili podvrgnuti transuretralnoj resekciji tumora mokraćnog mjehura kako bi se uklonili svi resektabilni bolesni dijelovi (komponente Ta i T1). Rezidualni CIS (komponente tumora *in situ*) koji nije bio pogodan za potpunu resekciju mogao je ostati. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s ekstravezikalnim (tj. uretra, ureter ili bubrežna nakapnica), mišićno invazivnim (T2-T4) ili metastatskim urotelnim karcinomom.

Primarni cilj bio je procijeniti stopu potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) (definiranog na temelju negativnih rezultata cistoskopije, uz transuretralne resekcije tumora mokraćnog mjehura / biopsije ako je primjenjivo, i citološke analize urina). Sekundarni cilj bio je procijeniti trajanje potpunog odgovora (CR).

Status bolesti procjenjivao se svaka 3 mjeseca pomoću cistoskopije, citološke analize i biopsije kada je bilo klinički indicirano. Biopsije mokraćnog mjehura obavezno su se provodile u bolesnika u kojih se odgovor zadržao u 12. mjesecu.

Ako nije došlo do recidiva tumora visokog gradusa, bolesnici su primali ADSTILADRIN (75 ml 3×10^{11} virusnih čestica/ml primijenjenih intravezikalnom instilacijom, vidjeti dio 4.2) svaka tri mjeseca tijekom 12 mjeseci. Svim bolesnicima koji nisu imali recidiv tumora visokog gradusa ponuđeno je da nastave liječenje lijekom ADSTILADRIN i bili su praćeni radi ocjene sigurnosti bez obzira na nastavak liječenja do 5 godina nakon prve doze.

Značajke populacije s CIS-om u koje se ispitivala djelotvornost (n = 103) bile su medijan dobi 71 godina (raspon od 44 do 89 godina), s time da je 76,7 % bolesnika bilo starije od 65 godina. Nadalje, 88,3 % bolesnika bili su muškarci, a 11,7 % žene. Tipovi tumora pri uključivanju u ispitivanje bili su CIS s T1 (4,9 %), CIS s Ta visokog gradusa (18,4 %) i samo CIS (76,7 %). Medijan broja prijašnjih instilacija BCG-a iznosio je 12 (raspon od 8 do 18).

U 3. mjesecu ADSTILADRIN je ispunio mjeru primarnog ishoda za potpuni odgovor u bolesnika s CIS \pm Ta/T1.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti dobiveni u ispitivanju CS-003

Mjera ishoda za djelotvornost	ADSTILADRIN (n = 103)
Stopa potpunih odgovora^a u 3. mjesecu, % (n)	53,4 % (55)
(95 % CI)	(43,3; 63,3)
Trajanje odgovora^b	-
Medijan u mjesecima ^c (raspon)	9,7 (3; 61)
% (n) s trajanjem \geq 12 mjeseci ^d	45,5 % (25)

^a Potpuni odgovor postignut je kada je citološka analiza urina bila negativna, cistoskopski lezije nisu bile vidljive i/ili su biopsije mokraćnog mjehura (ako su provedene) bile negativne.

^b Na temelju 55 bolesnika koji su postigli potpuni odgovor.

^c Pokazuje razdoblje od vremena kad je postignut potpuni odgovor.

^d Nominalna vrijednost na pregledu na kojem se procjenjivala djelotvornost od vremena prve instilacije lijeka ADSTILADRIN.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Adstiladrin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih neoplazmi mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U ispitivanjima faze 1 i 2 u bolesnika se nije mogla detektirati sistemska izloženost DNA vektorskog podrijetla, osim u 1 od 40 bolesnika u ispitivanju faze 2.

Vektorski specifična DNA bila je prisutna u mokraći većine bolesnika u ispitivanju faze 1 i u svih bolesnika u ispitivanju faze 2. Prisutnost je korelirana s razinom doze. Vektorski specifična DNA bila je prisutna najmanje 14 dana u ispitivanju faze 1 i najmanje 12 dana u onom faze 2. Od 23 bolesnika u ispitivanju faze 2, 3 (13 %) bolesnika bila su pozitivna na vektorski specifičnu DNA prije druge doze.

Pomoćna tvar Syn3NODA povećava učinkovitost ulaska adenovirusa u stanice urotela. Sistemska izloženost Syn3NODA procijenjena je u ispitivanju faze 1 i ustanovljeno je da je prolazna uz srednju vrijednost $t_{1/2}$ eliminacije od 8,4 sata bez dokaza retencije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u majmuna, intravezikalna primjena nadofaragen firadenoveka uzrokovala je nakon primjene prve i druge doze blagu do umjerenu upalu mokraćnog trakta, uključujući kroničnu upalu mišićnog sloja, ulceraciju i promjene tkiva (hiperplazija urotela i citoplazmatska vakuolizacija). Nakon druge doze i dvomjesečnog razdoblja oporavka opaženo je djelomično smirivanje s time da se u nekoliko životinja zadržala minimalna upala urotela i fibroza u lamini propriji mokraćnog mjehura.

S nadofaragen firadenovekom nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

S nadofaragen firadenovekom nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti. Nakon intravezikalne primjene doze, pomoćna tvar Syn3NODA raspodijelila se u jajnike i uterus ženki štakora i u testise i prostatu mužjaka kunića. Nadofaragen firadenovek raspodijelio se nakon intravezikalne primjene doze u jajnike ženki majmuna i testise mužjaka majmuna. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza sa Syn3NODA nije bilo makroskopskih ili patohistoloških nalaza povezanih s liječenjem u reproduktivnim tkivima štakora (i.v. ispitivanje, samo Syn3NODA) ili *cynomolgus* majmuna (intravezikalno ispitivanje) pri izloženostima do 143 i 124 puta odnosno 47 i 57 puta većim od kliničke sistemske izloženosti prema AUC-u u ženki i mužjaka majmuna odnosno ženki i mužjaka štakora. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza s nadofaragen firadenovekom nije bilo makroskopskih ili patohistoloških nalaza povezanih s liječenjem u reproduktivnim tkivima *cynomolgus* majmuna pri izloženostima do 11 puta većim od one pri kliničkoj sistemske dozi.

Pokazalo se da Syn3NODA nije genotoksičan u *in vitro* testovima (ispitivanje mutagenosti na bakterijama i kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima) i u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropil)-N-(3-laktobionamidopropil)]-kolamid)
citratna kiselina hidrat (za podešavanje pH) (E 330)
natrijev citrat (za podešavanje pH) (E 331)
polisorbat 80 (E 433)
hidroksipropilbetadeks (E 459)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (za podešavanje pH) (E 339)
trometamol (za podešavanje pH)
saharoza
magnezijev klorid heksahidrat (E 511)
glicerol (E 422)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Uvjeti privremenog čuvanja neotvorenih bočica

Lijek se može čuvati na temperaturi od -20 ± 5 °C najdulje tri mjeseca, ako to ne prelazi originalni rok valjanosti otisnut na bočici i kutiji.

Kad se čuva na temperaturi od -20 ± 5 °C, potrebno je naznačiti datum stavljanja na temperaturu od -20 ± 5 °C. Osim toga, na kutiji mora biti napisan datum kada je lijek potrebno baciti ako nije bio upotrijebljen. Razmak između tih datuma mora biti tri mjeseca, ali datumi ne smiju prelaziti originalni rok valjanosti. Navedeni datum bacanja čini nevažećim originalni rok valjanosti.

Kada započne postupak odmrzavanja, ADSTILADRIN se može čuvati:

- u hladnjaku na $2 - 8$ °C ukupno sedam dana i
- na sobnoj temperaturi najdulje 24 sata, s time da oboje uključuje i vrijeme odmrzavanja
- nakon što je započelo odmrzavanje bočice se ne smiju ponovno zamrzavati.

Bočice se mogu premještati iz hladnjaka na sobnu temperaturu i obrnuto ako se ni za jedan od tih uvjeta ne premaši dopušteno ukupno vrijeme čuvanja (24 sata na sobnoj temperaturi i 7 dana u hladnjaku uključujući vrijeme odmrzavanja).

Stabilnost lijeka u primjeni nakon izvlačenja iz bočice

Ako suspenziju nije moguće primijeniti ubrzo nakon izvlačenja iz bočice, otopinu se može čuvati u štrcaljkama do 6 sati na sobnoj temperaturi ($20 - 25$ °C), zaštićenu od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah, osim kad se načinom otvaranja isključio rizik od kontaminacije mikrobima.

Ako se ne upotrijebi odmah, vremena čuvanja lijeka i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zaštititi bočice od svjetlosti. Bočice čuvati u vanjskoj kutiji.

Uvjete čuvanja neotvorenih bočica te nakon izvlačenja lijeka iz bočica vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna bočica od prozirnog stakla tipa 1 s 20 ml intravezikalne suspenzije, zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem protiv neovlaštenog otvaranja.

Jedna kutija sadrži četiri bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

- Na mjesta prolivenog lijeka ADSTILADRIN treba nanijeti virucidno sredstvo (kao što je 5 %-tni natrijev hipoklorit ili vodikov peroksid za dezinfekciju) i ostaviti 30 minuta. Za slučaj mogućeg izlijevanja, dezinficijens se mora držati u prostoriji za pripremu lijeka i u bolesničkoj sobi.
- Pri rukovanju i primjeni lijeka ADSTILADRIN potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, pregaču ili zaštitnu odjeću).
- Zdravstveni radnici koji su imunokompromitirani, imunodeficijentni ili trudne zdravstvene radnice ne smiju pripremati, primjenjivati ili dolaziti u doticaj s lijekom ADSTILADRIN.

Odmrzavanje i trajanje odmrzavanja

Kad se odmrzava na sobnoj temperaturi:

Zamrznute bočice, kad se ostave na sobnoj temperaturi ($20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) izvan unutarnje kartonske ambalaže, odmrznut će se za približno 3 – 5 sati (8 – 10 sati unutar kartonske ambalaže). Zaštitite bočice od svjetlosti čak i ako se odmrzavaju izvan unutarnje kartonske ambalaže.

Kad se odmrzava u hladnjaku:

Zamrznute bočice lijeka ADSTILADRIN, kad se ostave u hladnjaku (do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) izvan unutarnje kartonske ambalaže, odmrznut će se za približno 4 – 5 sati (11 – 13 sati unutar kartonske ambalaže). Naknadno vrijeme potrebno da odmrznuti ADSTILADRIN dosegne sobnu temperaturu iznosi približno 2 sata i 30 minuta izvan unutarnje kartonske ambalaže (6 sati unutar kartonske ambalaže).

Ne izlažite bočice višim temperaturama.

Sve četiri bočice treba pregledati da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenile boju. Suspenzija je bistra do blago opalescentna i može sadržavati opalescentne mrlje. Nemojte upotrijebiti ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje. Pažljivo promiješajte. Nemojte tresti.

Kada započne postupak odmrzavanja (na temperaturi $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i/ili na sobnoj temperaturi), datum i vrijeme stavljanja i uklanjanja lijeka iz određenih uvjeta čuvanja treba zabilježiti na kutiji. Kad se lijek premješta, preostalo vrijeme čuvanja u tim određenim uvjetima treba zabilježiti na kutiji.

Pribor potreban za instilaciju

- Četiri (4) odmrznute bočice lijeka ADSTILADRIN.
- Četiri (4) priključka za bočice s izlaznim ventilom (20 mm) prikladna za bočicu 30R.
- Dvije (2) standardne polipropilenske *Luer lock* štrcaljke od 50 ili 60 ml ili jedna (1) *Luer lock* štrcaljka od 75 ml ili više (najviše 100 ml).
- Dva (2) *Luer lock* nastavka:
 - Jedan (1) ravni ili intermitentni uretralni kateter s proksimalnim ljevkastim otvorom na koji se stavlja *Luer lock* nastavak.
 - Za instilaciju lijeka ADSTILADRIN upotrebljavaju se samo kateteri izrađeni od vinila/PVC-a (neobloženi ili obloženi hidrogelom), crvenog gumenog lateksa ili silikona. Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi.

Pridržavajte se univerzalnih mjera opreza pri rukovanju biološki opasnim materijalima. Zdravstveni radnici koji su imunokompromitirani, imunodeficientni ili trudne zdravstvene radnice ne smiju pripremati, primjenjivati ili dolaziti u doticaj s lijekom ADSTILADRIN.

Priprema

1. Aseptičnom tehnikom uklonite čep s bočice lijeka ADSTILADRIN i pričvrstite priključak s izlaznim ventilom prema uputama proizvođača.
2. Spojite štrcaljku na priključak bočice i izvucite sadržaj bočice u štrcaljku. Ponavljajte 1. i 2. korak s tri (3) preostale bočice sve dok u jednu (1) ili dvije (2) štrcaljke ne bude uvučeno 75 ml. Volumen u štrcaljkama ne mora biti jednak.
3. Sav suvišan volumen bacite prema standardnim operativnim postupcima ustanove (vidjeti u nastavku Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka).
4. ADSTILADRIN primijenite unutar 6 sati od izvlačenja u štrcaljku.

Instilacija lijeka ADSTILADRIN u mokraćni mjehur

- Prije svake instilacije lijeka ADSTILADRIN preporučuje se premedikacija antikolinergikom.
- Prije primjene ADSTILADRIN mora dosegnuti sobnu temperaturu.
- Prije primjene lijeka ADSTILADRIN, u aseptičnim uvjetima uvedite u mokraćni mjehur bolesnika jedan ravni ili intermitentni urinarni kateter s proksimalnim ljevkastim otvorom na koji se stavlja *Luer lock* nastavak.
- Za instilaciju lijeka ADSTILADRIN upotrebljavaju se samo kateteri izrađeni od vinila/PVC-a (neobloženi ili obloženi hidrogelom), crvenog gumenog lateksa ili silikona. Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi.
- Upotrijebite kateter za potpuno pražnjenje bolesnikova mokraćnog mjehura prije instilacije. Nemojte uklanjati kateter.
- Pričvrstite *Luer lock* nastavak priključka za kateter na štrcaljku koja sadrži ADSTILADRIN i umetnite suženi dio priključka za kateter u ljevkasti otvor katetera.
- Kroz kateter polako instilirajte u mokraćni mjehur 75 ml lijeka ADSTILADRIN, pazeći da se primijeni cijeli volumen.
- Izvucite kateter nakon instilacije.
- Ostavite ADSTILADRIN u mokraćnom mjehuru 1 sat. Tijekom tog jednosatnog zadržavanja lijeka u mjehuru, mijenjajte položaj bolesnika otprilike svakih 15 minuta s lijeve na desnu stranu, na leđa i na trbuh, kako bi se maksimalno povećala izloženost površine mokraćnog mjehura. Ako tijekom tog razdoblja bolesnik osjeti grčeve u mjehuru ili dođe do preranog ispuštanja mokraće, okretanje bolesnika treba prilagoditi ili prekinuti.
- Nakon 1 sata izvucite ADSTILADRIN iz mokraćnog mjehura urinarnim kateterom ili ga bolesnik može izmokriti i potpuno isprazniti mjehur.
- Izmokreni urin treba prije ispiranja zahodske školjke dezinficirati s 2 čaše virucidnog sredstva (npr. izbjeljivačem za domaćinstvo) u trajanju od 15 minuta. Upozorite bolesnika da tijekom prva 2 dana to učini poslije svakog mokrenja nakon primjene lijeka.

Mjere koje je potrebno poduzeti u slučaju nehomičnog izlaganja

Potrebno je izbjegavati nehomično izlaganje nadofaragen firadenoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama.

- U slučaju nehomičnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito čistiti sapunom i vodom najmanje 15 minuta.
- U slučaju nehomičnog izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.
- U slučaju nehomične ingestije, odmah isperite usta i popijte puno vode.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorišteni lijek i jednokratne materijale koji su došli u doticaj s lijekom ADSTILADRIN treba odložiti u spremnike za biološki otpad koji će biti uništen. Materijale koji nisu namijenjeni za bacanje mora se dekontaminirati prema standardnim operativnim postupcima ustanove u slučaju biološki opasnih materijala.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2035/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ADSTILADRIN u odraslih bolesnika s NMIBC-om i CIS-om s papilarnim tumorima ili bez njih koji nije odgovorio na BCG, nositelj odobrenja dostavit će primarno izvješće kliničkog ispitivanja ABLE-22, randomiziranog, multicentričnog otvorenog ispitivanja faze III koje je u tijeku, uključujući za skupinu 1 u monoterapiji nadofaragen firadenovekom: i) stopu potpunih odgovora u 3. mjesecu (uz isključenu ponovnu indukciju) i trajanje tih odgovora; i ii) podatke o sigurnosti primjene.	31. ožujka 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih čestica/ml intravezikalna suspenzija
nadofaragen firadenovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 20 ml suspenzije nadofaragen firadenoveka u koncentraciji od 3×10^{11} virusnih čestica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Syn3NODA, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, hidroksipropilbetadeks, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, trometamol, saharoza, magnezijev klorid heksahidrat, glicerol i voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Intravezikalna suspenzija

20 ml \times 4 bočice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu
Intravezikalna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Zaštititi od svjetlosti. Bočice čuvati u kutiji.

Čuvati na temperaturi ispod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Životni vijek koji preostane u različitim uvjetima čuvanja može se evidentirati ispod.

Datum premještanja na $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$: _/__/__

Novi rok valjanosti (nakon tri mjeseca) na $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$): _/__/__

Nakon započetog odmrzavanja:

Temp.	Početni datum + vrijeme	Završni datum + vrijeme	Preostalo vrijeme

Nakon odmrzavanja ukupno vrijeme čuvanja u svakim uvjetima ne smije biti dulje od 7 dana na temperaturi $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 24 sata na $20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme.

Neiskorišteni lijek i jednokratne materijale koji su došli u doticaj s lijekom ADSTILADRIN treba odložiti u spremnike za biološki otpad koji će biti uništen.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2035/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih čestica/ml intravezikalna suspenzija
nadofaragen firadenovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 20 ml suspenzije nadofaragen firadenoveka u koncentraciji od 3×10^{11} virusnih čestica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Syn3NODA, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, hidroksipropilbetadeks, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, trometamol, saharoza, magnezijev klorid heksahidrat, glicerol i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Intravezikalna suspenzija

20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu
Intravezikalna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Zaštititi od svjetlosti. Bočice čuvati u kutiji.

Čuvati na temperaturi ispod -60 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme.

Neiskorišteni lijek i jednokratne materijale koji su došli u doticaj s lijekom ADSTILADRIN treba odložiti u spremnike za biološki otpad koji će biti uništen.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2035/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih čestica/ml intravezikalna suspenzija nadofaragen firadenovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADSTILADRIN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ADSTILADRIN
3. Kako se ADSTILADRIN primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADSTILADRIN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADSTILADRIN i za što se koristi

ADSTILADRIN je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar nadofaragen firadenovek.

ADSTILADRIN se koristi u odraslih za liječenje mišićno neinvazivnog raka mokraćnog mjehura. Kod mišićno neinvazivnog raka mokraćnog mjehura, stanice raka nalaze se u sluznici unutar mokraćnog mjehura, ali se nisu proširile na stijenku mjehura. Daje se odraslim bolesnicima čiji rak nije reagirao na liječenje BCG-om (kratica za *Bacillus Calmette-Guérin*, označava otopinu koja se koristi za poticanje imunskog sustava, prirodne obrane tijela, za liječenje raka mokraćnog mjehura) ili se rak nakon toga vratio.

Djelatna tvar u lijeku ADSTILADRIN, nadofaragen firadenovek, temelji se na virusu koji je izmijenjen tako da se ne može širiti po tijelu. Virus isporučuje aktivnu kopiju gena koji sadrži upute za proizvodnju proteina interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) u stanice na površini mokraćnog mjehura. Time se mokraćnom mjehuru omogućuje stvaranje proteina IFN $\alpha 2b$ koji usporava ili zaustavlja rast stanica raka, a također i pomaže u poticanju imunskog sustava da ih napada.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ADSTILADRIN

Ne smijete primiti ADSTILADRIN

- ako ste alergični na nadofaragen firadenovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Postoji rizik da će se rak pogoršati ako se nakon liječenja ovim lijekom odgađa kirurško uklanjanje dijela ili cijelog mokraćnog mjehura.

Obratite se svom liječniku prije nego primite ADSTILADRIN:

- ako ste imunokompromitirani ili oslabljenog imuniteta (kada je smanjena sposobnost imunskog sustava da se bori protiv infekcija). Liječnik će procijeniti trebate li primati ADSTILADRIN.

- ako imate infekciju mokraćnog trakta. Obratite se liječniku ako prije ili tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN opazite znakove infekcije ili upale mokraćnog mjehura ili bubrega, uključujući:
 - mutnu ili krvavu mokraću
 - bol ili osjećaj žarenja pri mokrenju
 - vrućicu
 - pritisak ili grčeve u donjem dijelu trbuha ili leđa
 - jaku potrebu za čestim mokrenjem, čak i kad je mokraćni mjehur maloprije ispražnjen.

Ako Vam je tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN dijagnosticirana infekcija mokraćnog trakta, liječnik će prekinuti njegovu primjenu sve dok ne završite liječenje antibioticima i dok se infekcija mokraćnog trakta ne izliječi.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku prije nego što primite ADSTILADRIN.

Nakon što ste primili ADSTILADRIN:

- Prva 2 dana nakon što ste primili ADSTILADRIN, u zahodsku školjku dodajte prije mokrenja 2 čaše izbjeljivača za domaćinstvo (npr. 5 %-tnog natrijeva hipoklorita). Nakon mokrenja pričekajte 15 minuta i tada pustite vodu. Nemojte zaboraviti oprati ruke poslije upotrebe zahoda. To je potrebno zbog teoretskog rizika da bi se djelatna tvar u lijeku ADSTILADRIN mogla neko vrijeme izlučivati putem mokraće.
- Ne smijete darivati krv, organe, tkiva ili stanice.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka ADSTILADRIN u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitivana jer navedena bolest nastaje samo u odraslih.

Drugi lijekovi i ADSTILADRIN

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ADSTILADRIN.

Trudnoća

ADSTILADRIN se ne preporučuje ako ste trudni ili žena koja može zatrudnjeti, a ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (metodu sprječavanja začeća). Nema podataka o primjeni lijeka ADSTILADRIN u trudnica. Nije poznato je li primjena lijeka ADSTILADRIN tijekom trudnoće sigurna ili može naštetiti nerođenom djetetu.

Ako možete zatrudnjeti, morate primjenjivati učinkovitu (dvostruku) kontracepciju (tj. dvije metode sprječavanja začeća zajedno; obično je to mehanička metoda, kao što je kondom, zajedno s hormonskim kontraceptivima) tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN i još 6 mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu. Prije nego što primite ADSTILADRIN, liječnik će provjeriti jeste li trudni.

Dojenje

Nije poznato prelazi li ADSTILADRIN u majčino mlijeko. Vaš će liječnik odlučiti trebate li nastaviti s dojenjem tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN.

Muškarci

Primjenjujte učinkovitu mehaničku kontracepciju tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN i još 3 mjeseca nakon što ste primili posljednju dozu. Također, ne smijete darovati spermiju tijekom liječenja lijekom ADSTILADRIN i još 3 mjeseca nakon što ste primili posljednju dozu.

Partneri

Partneri moraju izbjegavati kontakt sa sjemenom tijekom Vašega liječenja lijekom ADSTILADRIN i još 3 mjeseca nakon što ste primili posljednju dozu. Time se sprječava mogućnost da Vaš partner ili partnerica dođu u kontakt s virusom.

Ako imate partnericu koja bi mogla zatrudnjeti, ona mora primjenjivati učinkovitu (dvostruku) metodu kontracepcije dok se liječite lijekom ADSTILADRIN i još 6 mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu. Time se sprječava teoretski rizik da fetalne stanice budu izložene virusu.

Razgovarajte s liječnikom o tome koje su metode kontracepcije prikladne.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi ADSTILADRIN utjecao na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

ADSTILADRIN sadrži polisorbata 80

ADSTILADRIN sadrži pomoćnu tvar pod nazivom polisorbata 80. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako se ADSTILADRIN primjenjuje

Liječenje lijekom ADSTILADRIN nadzirat će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s mišićno neinvazivnim rakom mokraćnog mjehura.

Liječenje lijekom ADSTILADRIN provodi se dozom od 3×10^{11} virusnih čestica/ml volumena od 75 ml koja se primjenjuje u mokraćni mjehur. Terapiju ćete primati svaka tri mjeseca sve dok više ne budete reagirali na liječenje ili ga nećete moći podnositi.

Prije nego što primite ADSTILADRIN

Prije nego što primite ADSTILADRIN liječnik će Vam možda dati drugi lijek (tzv. antikolinergik). Taj se lijek daje kako bi se smanjila moguća iritacija mokraćnog mjehura i zaustavilo mokrenje tijekom primjene lijeka ADSTILADRIN. Uzmite ovaj lijek kako Vam kaže liječnik.

Kako se primjenjuje ADSTILADRIN

- U mokraćni mjehur će Vam biti uveden urinarni kateter (savitljiva cjevčica) kako bi se iz mjehura ispraznila mokraća.
- ADSTILADRIN će se polako primjenjivati u mokraćni mjehur kroz urinarni kateter koji će biti uklonjen kad se primijeni sav lijek.
- ADSTILADRIN će ostati u mjehuru 1 sat i liječnik će Vam savjetovati da mijenjate položaj ležanja s lijeve na desnu stranu i s leđa na trbuh. To je potrebno kako bi se lijeku ADSTILADRIN izložila cijela površina mjehura.
- Ako tijekom postupka osjetite grčeve u mjehuru ili počnete mokriti, liječnik Vam može reći da promijenite položaj.
- Nakon 1 sata liječnik će Vam isprazniti mjehur pomoću urinarnog katetera ili Vam može reći da se pomokrite.

Ako ste primili više lijeka ADSTILADRIN nego što ste trebali

Budući da Vam ovaj lijek daje liječnik, nije vjerojatno da ćete ga primiti previše. Ako se to dogodi, liječnik će liječiti simptome prema potrebi.

Ako propustite termin da biste primili ADSTILADRIN

- Odmah nazovite liječnika i zakažite novi termin.
- Zaista je važno da ne propustite dozu ovoga lijeka.

Ako prestanete primati ADSTILADRIN

Prestankom liječenja može prestati učinak lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom ADSTILADRIN, osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz primjenu lijeka ADSTILADRIN mogu se pojaviti sljedeće nuspojave: u kliničkom ispitivanju, kao ozbiljna nuspojava prijavljena je nesvjestica (često, može se pojaviti u do 1 na 10 osoba). U slučaju nesvjestice odmah potražite liječničku pomoć.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- curenje tekućine s mjesta primjene lijeka (istjecanje na mjestu instilacije)
- osjećaj umora
- vrućica (pireksija)
- zimica
- nevoljno stezanje mišića mokraćnog mjehura (spazam mokraćnog mjehura)
- iznenadna potreba za mokrenjem (urinarna urgencija)
- krv u mokraći (hematurija)
- bolno mokrenje (dizurija)
- bol u dijelovima tijela koji skupljaju i ispuštaju mokraćnu (bol u donjem dijelu mokraćnog sustava)
- neuobičajeno učestalo mokrenje (polakizurija)
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- glavobolja
- infekcija dijelova tijela koji skupljaju i ispuštaju mokraćnu (infekcija mokraćnog sustava)

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- bol
- bolest slična gripi
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- intolerancija na lijek
- nedostatak kontrole nad mokrenjem (urinarna inkontinencija)
- potreba za mokrenjem tijekom noći (nokturija)
- nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura (urinarna retencija)
- krvarenje u dijelovima tijela koji skupljaju i ispuštaju mokraćnu (krvarenje iz mokraćnog sustava)
- neuobičajen miris mokraće
- upala u mokraćnom mjehuru koja može uzrokovati bol i nelagodu pri mokrenju (neinfektivni cistitis)
- mučnina
- povraćanje
- potreba za hitnim pražnjenjem crijeva (defekacijska urgencija)
- bol u želucu i crijevima (gastrointestinalna bol)
- omaglica
- nesvjestica (sinkopa)
- osjećaj poput utrnulosti, trnaca i bockanja (parestezija)
- bol u mišićima (mialgija)

- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u prstima ruku i nogu, stopalima i šakama (bol u ekstremitetima)
- mišićna slabost
- ukočenost mišića, kostiju i zglobova (ukočenost mišićno-koštanog sustava)
- noćno znojenje
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- alergijska upala kože (alergijski dermatitis)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- navala vrućine
- prekomjerno mokrenje (povećano izlučivanje mokraće)
- smanjen apetit
- nizak broj krvnih pločica, komponente koja pomaže zgrušavanje krvi (trombocitopenija)
- nizak broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija)
- osjećaj nemira
- vulvovaginalna nelagoda

Ako Vam se pojavi bilo koja druga nuspojava, obratite se liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADSTILADRIN

Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima koji će pripremati i primjenjivati lijek.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Zaštititi bočice od svjetlosti. Bočice čuvati u vanjskoj kutiji.

Prije nego što započne postupak odmrzavanja:

- Čuvati na temperaturi ispod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Može se čuvati na temperaturi od $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ u razdoblju od najviše tri mjeseca. Kad se čuva na temperaturi od $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, potrebno je naznačiti datum stavljanja na temperaturu od $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Osim toga, na kutiji mora biti napisan datum kada je lijek potrebno baciti ako nije bio upotrijebljen. Razmak između tih datuma mora biti tri mjeseca, ali datumi ne smiju prelaziti originalni rok valjanosti. Navedeni datum bacanja čini nevažećim originalni rok valjanosti.

Kada započne postupak odmrzavanja bočica:

- čuvajte u hladnjaku na $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ukupno 7 dana (uključujući vrijeme odmrzavanja) i/ili
- čuvajte na sobnoj temperaturi najviše 24 sata (uključujući vrijeme odmrzavanja).

Stabilnost lijeka u primjeni nakon izvlačenja iz bočice

Ako suspenziju nije moguće primijeniti ubrzo nakon izvlačenja iz bočice, otopinu se može čuvati u štrcaljkama do 6 sati na sobnoj temperaturi ($20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), zaštićenu od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah, osim kad se načinom otvaranja isključio rizik od kontaminacije mikrobima. Ako se ne upotrijebi odmah, vremena čuvanja lijeka i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Za detalje o odmrzavanju pogledajte informacije na kraju ove upute namijenjene zdravstvenim radnicima.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Jednokratne materijale koji su došli u doticaj s lijekom ADSTILADRIN treba odložiti u spremnike za biološki otpad koji će biti uništen. Materijale koji nisu namijenjeni za bacanje može se dekontaminirati prema standardnim operativnim postupcima ustanove. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADSTILADRIN sadrži

- Djelatna tvar je nadofaragen firadenovek. Jedna bočica sadrži 20 ml suspenzije u koncentraciji od 3×10^{11} virusnih čestica/ml.
- Druge pomoćne tvari su Syn3NODA, citratna kiselina hidrat (za podešavanje pH) (E 330), natrijev citrat (za podešavanje pH) (E 331), polisorbit 80 (E 433) (pogledajte dio 2 „ADSTILADRIN sadrži polisorbit 80”), hidroksipropilbetadeks (E 459), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (za podešavanje pH) (E 339), trometamol (za podešavanje pH), saharoza, magnezijev klorid heksahidrat (E 511), glicerol (E 422) i voda za injekcije.

Kako ADSTILADRIN izgleda i sadržaj pakiranja

ADSTILADRIN je intravezikalna suspenzija. Odmrznut, ADSTILADRIN je opalescentna, bezbojna suspenzija.

Bočice su jednokratne bočice od prozirnog stakla tipa 1 s čepom od bromobutilne gume, zatvorene prstenom protiv neovlaštenog otvaranja.

ADSTILADRIN se isporučuje u kutiji koja sadrži četiri (4) jednokratne bočice od 20 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

Proizvođač

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije primjene pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Imunokompromitirani, imunodeficijentni zdravstveni radnici i trudne zdravstvene radnice

Zdravstveni radnici koji su imunokompromitirani, imunodeficijentni ili trudne zdravstvene radnice, ne smiju pripremati, primjenjivati ili dolaziti u doticaj s lijekom ADSTILADRIN zbog teoretskog rizika od infekcije adenovirusima.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

- Na mjesta prolivenog lijeka ADSTILADRIN treba nanijeti virucidno sredstvo (kao što je 5 %-tni natrijev hipoklorit ili vodikov peroksid za dezinfekciju) i ostaviti 30 minuta. Za slučaj

mogućeg izlivanja, dezinficijens se mora držati u prostoriji za pripremu lijeka i u bolesničkoj sobi.

- Pri rukovanju i primjeni lijeka ADSTILADRIN potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, pregaču ili zaštitnu odjeću).

Odmrzavanje i trajanje odmrzavanja

Kad se odmrzava na sobnoj temperaturi:

Zamrznute bočice lijeka ADSTILADRIN, kad se ostave na sobnoj temperaturi (20 – 25 °C) izvan unutarnje kartonske ambalaže, odmrznut će se za približno 3 – 5 sati (8 – 10 sati unutar kartonske ambalaže). Zaštitite bočice od svjetlosti čak i ako se odmrzavaju izvan unutarnje kartonske ambalaže.

Kad se odmrzava u hladnjaku:

Zamrznute bočice lijeka ADSTILADRIN, kad se ostave u hladnjaku (2 – 8 °C) izvan unutarnje kartonske ambalaže, odmrznut će se za približno 4 – 5 sati (11 – 13 sati unutar kartonske ambalaže). Naknadno vrijeme potrebno da odmrznuti ADSTILADRIN dosegne sobnu temperaturu iznosi približno 2 sata i 30 minuta izvan unutarnje kartonske ambalaže (6 sati unutar kartonske ambalaže).

Ne izlažite bočice višim temperaturama.

Sve četiri bočice treba pregledati da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenile boju. Suspenzija je bistra do blago opalescentna i može sadržavati opalescentne mrlje. Nemojte upotrijebiti ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje. Pažljivo promiješajte. Nemojte tresti.

Kada započne postupak odmrzavanja (na temperaturi 2 – 8°C i/ili na sobnoj temperaturi), datum i vrijeme stavljanja i uklanjanja lijeka iz određenih uvjeta čuvanja treba zabilježiti na kutiji. Kad se lijek premješta, preostalo vrijeme čuvanja u tim određenim uvjetima treba zabilježiti na kutiji.

Pribor potreban za instilaciju

- Četiri (4) odmrznute bočice lijeka ADSTILADRIN.
- Četiri (4) priključka za bočice s izlaznim ventilom (20 mm) prikladna za bočicu 30R.
- Dvije (2) standardne polipropilenske *Luer lock* štrcaljke od 50 ili 60 ml ili jedna (1) *Luer lock* štrcaljka od 75 ml ili više (najviše 100 ml).
- Dva (2) *Luer lock* nastavka:
 - Jedan (1) ravni ili intermitentni uretralni kateter s proksimalnim ljevkastim otvorom na koji se stavlja *Luer lock* nastavak.
 - Za instilaciju lijeka ADSTILADRIN upotrebljavaju se samo kateteri izrađeni od vinila/PVC-a (neobloženi ili obloženi hidrogelom), crvenog gumenog lateksa ili silikona. Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi.

Priprema

1. Aseptičnom tehnikom uklonite čep s bočice lijeka ADSTILADRIN i pričvrstite priključak s izlaznim ventilom prema uputama proizvođača.
2. Spojite štrcaljku na priključak bočice i izvucite sadržaj bočice u štrcaljku. Ponavljajte 1. i 2. korak s tri (3) preostale bočice sve dok u jednu (1) ili dvije (2) štrcaljke ne bude uvučeno 75 ml. Volumen u štrcaljkama ne mora biti jednak.
3. Bacite sav preostali volumen prema univerzalnim mjerama opreza.
4. ADSTILADRIN primijenite unutar 6 sati od izvlačenja u štrcaljku.

Instilacija lijeka ADSTILADRIN u mokraćni mjehur

- Prije svake instilacije lijeka ADSTILADRIN preporučuje se premedikacija antikolinergikom.
- Prije primjene ADSTILADRIN mora dosegnuti sobnu temperaturu.

- Prije primjene lijeka ADSTILADRIN, u aseptičnim uvjetima uvedite u mokraćni mjehur bolesnika jedan ravni ili intermitentni urinarni kateter s proksimalnim ljevkastim otvorom na koji se stavlja *Luer lock* nastavak.
- Za instilaciju lijeka ADSTILADRIN upotrebljavaju se samo kateteri izrađeni od vinila/PVC-a (neobloženi ili obloženi hidrogelom), crvenog gumenog lateksa ili silikona. Nemojte upotrebljavati katetere koji sadrže srebro ili antibiotike ili su njima obloženi.
- Kateter se koristi za potpuno pražnjenje bolesnikova mokraćnog mjehura prije instilacije lijeka ADSTILADRIN. Nemojte uklanjati kateter.
- Pričvrstite *Luer lock* nastavak priključka za kateter na štrcaljku koja sadrži ADSTILADRIN i umetnite suženi dio priključka za kateter u ljevcasti otvor katetera.
- Kroz kateter polako instilirajte u mokraćni mjehur 75 ml lijeka ADSTILADRIN, pazeći da se primijeni cijeli volumen.
- Nakon instilacije kateter treba ukloniti.
- ADSTILADRIN treba ostati u mokraćnom mjehuru 1 sat. Tijekom tog jednosatnog zadržavanja lijeka u mjehuru, bolesnik treba otprilike svakih 15 minuta promijeniti položaj; s lijeve na desnu stranu, na leđa i na trbuh, kako bi se maksimalno povećala izloženost površine mokraćnog mjehura. Ako tijekom tog razdoblja bolesnik osjeti grčeve u mjehuru ili dođe do preranog ispuštanja mokraće, okretanje bolesnika treba prilagoditi ili prekinuti.
- Nakon 1 sata uklonite ADSTILADRIN postupkom rutinskog pražnjenja mjehura ili ga bolesnik može izmokriti i potpuno isprazniti mjehur.
- Izmokreni urin treba prije ispiranja zahodske školjke dezinficirati s 2 čaše virucidnog sredstva u trajanju od 15 minuta, i to treba činiti svaki put nakon primjene lijeka tijekom prva 2 dana.

Mjere koje je potrebno poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Potrebno je izbjegavati nehotično izlaganje nadofaragen firadenoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama.

- U slučaju nehotičnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito čistiti sapunom i vodom najmanje 15 minuta.
- U slučaju nehotičnog izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.
- U slučaju nehotične ingestije, odmah isperite usta i popijte puno vode.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorišteni lijek i jednokratne materijale koji su došli u doticaj s lijekom ADSTILADRIN treba odložiti u spremnike za biološki otpad koji će biti uništen. Materijale koji nisu namijenjeni za bacanje mora se dekontaminirati prema standardnim operativnim postupcima ustanove u slučaju biološki opasnih materijala.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.