

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusrészecske/ml intravesicalis szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A nadofaragén firadenovek egy génterápiás gyógyszer, amely a humán interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) fehérje expressziójáért felelős gént építi be a hólyagsejtekbe. Ez egy nem replikálódó, rekombináns, 5-ös típusú adenovírus vektor, amely az IFN $\alpha 2b$ transzgen cDNS-ét tartalmazza a citomegalovírus azonnali-korai promóterének szabályozása alatt.

A nadofaragén firadenoveket rekombináns DNS-technológiával állítják elő humán embrionális vesesejtekben.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

20 ml nadofaragén firadenovek szuszpenziót tartalmaz injekciós üvegenként, 3×10^{11} vírusrészecske (vp)/ml koncentrációban.

Ismert hatású segédanyagok

Injekciós üvegenként 9,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Intravesicalis szuszpenzió.

Opálos, színtelen szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ADSTILADRIN felnőtt betegek Bacillus Calmette-Guérin (BCG) terápiára nem reagáló, nem izominvazív hólyagrákjának (NMIBC) kezelésére javallott monoterápiában, papilláris tumorokkal vagy anélkül jelentkező carcinoma in situ (CIS) esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést klinikai központokban kell megkezdeni és alkalmazni, a NMIBC kezelésében jártas orvos felügyelete mellett.

Adagolás

Az ADSTILADRIN ajánlott dózisa 75 ml, 3×10^{11} vírusrészecske (vp)/ml koncentrációban, intravesicalis instilláció formájában, három (3) havonta.

A kezelés maximális időtartamát az adott beteg klinikai válasza és toleranciája alapján kell meghatározni. A választ minden egyes instilláció előtt felül kell vizsgálni, és magasfokú (high grade, HG) kiújulás vagy elfogadhatatlan toxicitás esetén a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni.

Antikolinerg előkezelés

Minden egyes instilláció előtt antikolinerg gyógyszer egy dóziséval történő premedikáció ajánlott (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy idősebb betegeknél nem javasolt a dózis módosítása.

Máj- vagy vesekárosodás

Az ADSTILADRIN biztonságosságát és hatásosságát máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták. Ezeknél a betegeknél nem javasolt a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

Az ADSTILADRIN-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása a BCG-re nem reagáló, CIS-ben papilláris daganatokkal járó vagy anélküli NMIBC kezelés javallatát illetően.

Az alkalmazás módja

Az ADSTILADRIN kizárólag intravesicalis instillációra alkalmazható.

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Az ADSTILADRIN-t beadás előtt fel kell olvasztani és elő kell készíteni intravesicalis instillációban történő beadásra. Az elkészítésre és beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Intravesicalis instilláció

- Egy egyenes vagy szakaszos, a Luer-záras adaptert befogadó proximális tölcsernyílással rendelkező húgyúti katétert aseptikus körülmények között kell a hólyagba vezetni. Az ADSTILADRIN instillációjához csak vinil/PVC (bevonat nélküli vagy hidrogél bevonatú), vörös gumilatexből vagy szilikonból készült katétereket szabad használni. Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket.
- Az instilláció előtt a katéter segítségével teljesen ki kell üríteni a hólyagot. Ne távolítsa el a katétert, a termék instillációjához a helyén kell hagyni.
- Csatlakoztassa a katéteradapter Luer-záras végét az ADSTILADRIN-t tartalmazó fecskendőhöz, és helyezze be a katéteradapter kúpos végét a katéter tölcsernyílásába.
- Lassan cseppentsen 75 ml ADSTILADRIN-t a hólyagba a katéteren keresztül, ügyelve arra, hogy a teljes térfogat beadásra kerüljön.
- Az instilláció után távolítsa el a katétert.
- Az ADSTILADRIN-t 1 órán át kell a hólyagban tartani. Az 1 órás időtartam alatt változtassa a beteg pozícióját balról jobbra, hátra és hasra, hogy a hólyagfelszín expozíciója maximalizálva legyen. Változtasson a beteg pozícióján körülbelül 15 percenként. Ha ez alatt az idő alatt a beteg hólyaggörcsöt vagy korai vizeletet tapasztal, a beteg forgatása módosítható vagy abbahagyható.
- Az ADSTILADRIN-t húgyúti katéteren keresztül ürítse ki a hólyagból, vagy a beteg 1 óra elteltével a hólyagot teljesen kiürítheti.

- Fertőtleníse a kiürített vizeletet a WC öblítése előtt 15 percig 2 pohár vírusölő szerrel (pl. háztartási hipóval). Utasítsa a beteget, hogy ezt minden vizelés után tegye meg minden kezelés utáni első 2 napon (lásd még a 4.4 pontot).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az izominvazív és áttétes hólyagrák kockázata késleltetett cisztektómia esetén

A BCG-re nem reagáló, papilláris daganatokkal járó vagy anélküli CIS-ben szenvedő betegeknél a cisztektómia késleltetése izominvazív vagy áttétes hólyagrák kialakulásához vezethet.

A CS-003 vizsgálatban ADSTILADRIN-nal kezelt 107 CIS-beteg 7,5%-ánál (n=8) progresszióba fordult a betegség izominvazív (pT2 vagy magasabb) és/vagy nyirokcsomó-áttétes (pN+) hólyagrákká. Négy betegnél progressziót figyeltek meg a kezelés során az első kiújulás idején, az első dózistól a progresszióig eltelt medián idő 686 nap volt (tartomány: 76-1178). A fennmaradó négy beteget a cisztektómia idején magasabb stádiumba sorolták, a CIS perzisztálásától vagy kiújulásától a cisztektómiáig eltelt medián idő 235 nap volt (tartomány: 64-335).

Ha a cisztektómiára alkalmas, CIS-ben szenvedő betegek 3 hónap múlva nem érnek el teljes választ, vagy ha a CIS kiújul, fontolóra kell venni a cisztektómia elvégzését. Az izominvazív vagy metasztatikus hólyagrák kialakulásának kockázata annál nagyobb, minél tovább halasztják a cisztektómiát perzisztáló CIS jelenlétében.

Húgyúti fertőzés

Minden egyes instilláció előtt ki kell zárni a húgyúti fertőzés lehetőségét (a hólyagnyálkahártya gyulladása növelheti az ADSTILADRIN hematológiai disszeminációjának kockázatát). Ha a terápia során húgyúti fertőzést diagnosztizálnak, a terápiát fel kell függeszteni, amíg a beteg tünetmentessé nem válik, és az antibiotikus kezelés be nem fejeződik.

Immunkompromittált, immunhiányos és terhes egészségügyi szakemberek

Az adenovírus-fertőzés elméleti kockázata miatt az immunkompromittált, immunhiányos vagy terhes egészségügyi szakemberek nem készíthetik el, nem adhatják be és nem kerülhetnek érintkezésbe az ADSTILADRIN-nal (lásd 6.6 pont).

Immunkompromittált betegek

Az immunhiányos betegek, beleértve az immunszuppresszív-terápiában részesülőket is, nem kerülhetnek érintkezésbe az ADSTILADRIN-nal az adenovírus-fertőzés elméleti kockázata miatt.

Vektorürítés

A betegeket arra kell utasítani, hogy vizelés előtt öntsenek két pohár vírusölő szert (pl. háztartási fehérítőt, például 5 %-os nátrium-hipokloritot) a WC-csészébe, és várjanak 15 percet, mielőtt lehúznák

a WC-t. Ezt minden kezelés utáni első 2 napon el kell végezni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a WC-használat után mossanak kezet.

Húgyúti sérülés és kontamináció

Az intravezikuláris beadási mód miatt ügyelni kell arra, hogy ne sérüljenek a húgyutak, és ne kerüljön szennyeződés a húgyúti rendszerbe.

Fogamzásgátló intézkedések férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek a szexuális partnerek vírusnak való kitétségének elkerülése érdekében barrier fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő 3 hónapban (lásd 4.6 pont).

A fogamzóképes női betegeknek a magzati sejtek vírusnak való kitétsége elméleti kockázatának elkerülése érdekében hatékony (kettős) fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózist követő 6 hónapban (lásd 4.6 pont).

Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

Az ADSTILADRIN-nal kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából.

Antikolinerg előkezelés

Minden egyes instilláció előtt antikolinerg gyógyszer egy dóziséval történő premedikáció ajánlott (kivéve, ha ellenjavallt) a hólyag irritációjának lehetsége csökkentése és a hólyag idő előtti kiürülésének megelőzése érdekében.

Ismert hatású segédanyag

Az ADSTILADRIN poliszorbát 80-at tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korú nőknél az ADSTILADRIN-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a terhességi státuszt.

A fogamzóképes nőknek hatékony (kettős) fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózist követő 6 hónapban.

A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek barrier védekező fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózist követő 3 hónapban.

Terhesség

A nadofaragén fíradenovek terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). Az ADSTILADRIN nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak

fogamzásgátlást, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nadofaragén firadenovek alkalmazását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nadofaragén firadenovek kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az ADSTILADRIN alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg / halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A nadofaragén firadenovek termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, és nem klinikai vizsgálatokat sem végeztek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADSTILADRIN nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az intravesicalis instillációs eljárással összefüggő alsó húgyúti jelek és tünetek, az instilláció helyén jelentkező váladékozás (33,1%), hólyaggörcs (19,7%), sürgető vizelési inger (18,5%), haematuria (16,6%), dysuria (15,9%), húgyúti fertőzés (14,6%), alsó húgyúti fájdalom (10,8%) és pollakisuria (9,6%) voltak. Ezenkívül gyakran jelentettek más mellékhatásokat is, mint például fáradtságot (23,6%), lázat (15,9%), hidegrázást (15,3%), fejfájást (15,3%) és hasmenést (10,8%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások (NCI CTCAE ≥ 3 . fokozat) a sürgető vizelési inger (1,3%), a syncope (0,6%), a hypertensio (0,6%), a hólyaggörcs (0,6%) és a vizeletinkontinencia (0,6%) voltak.

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a syncope (0,6%) volt.

A kezelés mellékhatások miatti abbahagyásának gyakorisága 1,3% volt. A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások az instilláció helyén jelentkező váladékozás (0,6%) és a hólyaggörcs (0,6%) voltak.

Az adagolás mellékhatások miatti megszakításának gyakorisága 34,4% volt. A leggyakoribb, a dózis megszakításához vezető mellékhatások az instilláció helyén jelentkező váladékozás (24,2%), a sürgető vizelési inger (8,3%), a hólyaggörcs (8,3%) és a vizeletinkontinencia (2,5%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A pivotális, egykaros CS-003 vizsgálatban 157 beteg kapott ADSTILADRIN-t. Az 1. táblázat a BCG-re nem reagáló NMIBC-ben szenvedő betegeknél észlelt mellékhatásokat sorolja fel. Eltérő rendelkezés hiányában a mellékhatások gyakorisága a CS-003 klinikai vizsgálatban 157, nadofaragén firadenovekkel átlagosan 3,4 hónapos medián kezelési időtartamig kezelt betegnél azonosított, bármely okból fellépő mellékhatás gyakoriságán alapul. A CS-003 klinikai vizsgálatban a mellékhatások gyakorisága a bármely okból fellépő mellékhatások gyakoriságán alapul, ahol a mellékhatások egy részének az adott gyógyszeren kívüli okai is lehetnek, például a betegség, az instillációs eljárás, más gyógyszerek vagy nem kapcsolódó okok.

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakorisági csoportok szerint osztályozták. A gyakoriságok a következő konvenció szerint definiáltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$);

gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia, Neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Nyugtalanág
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Syncope, Szédülés, Paraesthesia
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, Hőhullám
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, Abdominalis fájdalom ¹
	Gyakori	Nausea, Hányás, Sürgető székletürítési inger, Gastrointestinalis fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Éjszakai verejtékezés, Hyperhidrosis, Allergiás dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia, Arthralgia, Végtagfájdalom, Izomgyengeség, Musculoskeletalis merevség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Húgyhólyag görcse, Sürgető vizeletürítési inger, Haematuria ² , Dysuria, Alsó húgyúti fájdalom ³ , Pollakiuria
	Gyakori	Vizeletinkontinencia ⁴ , Nocturia, Vizeletretenció, Húgyúti vérzés, Abnormális vizeletszag, Nem fertőző cystitis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Vulvovaginalis diszkomfort
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Instillatio helyén váladékozás, Kimerültség ⁵ , Pyrexia, Hidegrázás
	Gyakori	Fájdalom, Influenza-szerű betegség, Rossz közérzet,

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
		Gyógyszer intolerancia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Megnövekedett vizeletmennyiség

1 Beleértve a hasi fájdalmat, a felső hasi fájdalmat, az alsó hasi fájdalmat és a hasi diszkomfortérzetet.

2 Beleértve a haematuriát és a véres vizeletet.

3 Beleértve a hólyagfájdalmat, a húgycsőfájdalmat, a hólyagban jelentkező kellemetlen érzést és a hólyagirritációt.

4 Beleértve a vizeletinkontinenciát és a késztetéses inkontinenciát.

5 Beleértve a kimerültséget és az astheniát.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Syncopét (0,6%) jelentettek mellékhatásként, amely a kezelés után 4 nappal jelentkezett. Az eszméletvesztés következtében fellépő esés sürgős orvosi ellátást igényelték. A syncope a fellépése után 3 nappal megszűnt, és a későbbi kezelések során nem ismétlődött meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban nem volt tapasztalat az ADSTILADRIN túladagolásával kapcsolatban. Túladagolás gyanúja esetén a beteget gondosan monitorozni kell a mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek észlelése érdekében, tüneti kezelést kell alkalmazni, és szükség szerint támogató intézkedéseket kell bevezetni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek. Antineopláziás sejt- és génterápia. ATC kód: L01XL10.

Hatásmechanizmus

Az ADSTILADRIN egy nem replikálódó, rekombináns, 5-ös típusú adenovírus vektoron alapuló génterápia, amely a humán IFN α 2b transzgént tartalmazza. Az ADSTILADRIN intravesicalis beadása vírusrészecskék bejutását eredményezi a tumorsejtekbe és a húgyhólyag lumenális felszínét alkotó urotheliumba, ami az IFN α 2b fehérje expressziójához vezet ezekben a sejtekben. A transzdukált sejtekben a vírus DNS-e nem integrálódik a genomba. A nadofaragén firadenovekkel végzett kezelés daganatellenes hatást mutatott hólyag (tumorsejt) xenografttal transzplantált egerekben.

Farmakodinámiás hatások

Az IFN α 2b farmakodinámiás marker az 1. és 2. fázisú vizsgálatokban minden beteg vizeletében jelen volt, kivéve két beteget, akik az 1. fázisú vizsgálatban a legalacsonyabb dózisszintet kapták (3×10^9 vp/ml). A vizeletben az IFN α 2b fehérjét a dózis beadását követő 12. napig mutatták ki.

Az I. fázisú vizsgálatban a betegek egy alcsoportjában (17-ből 4) kimutatható volt az IFN α 2b fehérje szérumszintje. Az expozíció mértéke alacsony és átmeneti volt, a dózis beadása után legfeljebb 96 óras expozíciós időtartammal. A 2. fázisú vizsgálatban a 40 beteg közül 12-nél volt mérhető szérum IFN α 2b fehérje az 1. hónap 2. napján, és a 40 beteg közül 2-nél a 12. napon.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ADSTILADRIN hatásosságát és biztonságosságát a CS-003 (NCT02773849) vizsgálatban értékelték, amely egy nyílt, egykaros, multicentrikus, pivotális vizsgálat volt, amelyben 157, magas malignitású (HG), BCG-re nem reagáló NMIBC-ben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálatban 107, carcinoma in situ-ban (CIS) szenvedő beteg vett részt, akiknél egyidejűleg HG Ta vagy T1 tumorok (CIS±Ta/T1) is fennállhattak, és közülük 103 beteget értékelték a hatásosság szempontjából.

A BCG-re nem reagáló, magas kockázatú NMIBC-t a következőképpen definiálták: megfelelő BCG-terápia után is fennálló betegség, megfelelő BCG-terápia utáni kezdeti tumormentes állapot utáni kiújulás, vagy egyetlen indukciós BCG-kúra utáni T1-es betegség. Megfelelő BCG-terápiának a kezdeti indukciós kúra 6 dózisából legalább 5, plusz a következők bármelyikének beadását tekintették: fenntartó terápia 3 dózisából legalább 2, vagy egy második indukciós kúra 6 dózisából legalább 2. A kezelés előtt minden beteg transzurethralis hólyagtumor-rezekción (TURBT) esett át a reszekálható betegség teljes (Ta és T1 komponensek) eltávolítása érdekében. A teljes reszekción nem alkalmas reziduális CIS (Tis komponensek) megengedett volt. A vizsgálatból kizárták az extravezikális (azaz húgycső, húgyvezeték vagy vesemedence), izominvazív (T2-T4) vagy metasztatikus uroteliális karcinómában szenvedő betegeket.

Az elsődleges célkitűzés a teljes válaszadási (CR) arány értékelése volt (negatív cisztoszkópiás eredmények, adott esetben TURBT/biopszia, valamint a vizeletcitológia alapján meghatározva). A másodlagos célkitűzés a CR tartósságának értékelése volt.

A betegségstátuszt 3 havonta cisztoszkópiával, citológiával és biopsziával értékelték, amikor klinikailag indokolt volt. Kötelező hólyagbiopsziát végeztek azoknál a betegeknél, akik a 12. hónapban is reagáltak a kezelésre.

Amennyiben nem történt HG-kiújulás, a betegek 3 havonta 12 hónapon keresztül ADSTILADRIN kezelést kaptak (75 ml intravesicalis instilláció 3×10^{11} vírusrészecskével/ml, lásd 4.2. pont). Minden betegnek felajánlották az ADSTILADRIN-kezelés folytatását HG kiújulásának hiányában, és a folyamatos kezeléstől függetlenül az első dózistól számított legfeljebb 5 évig minden beteget biztonságossági okból utánkövettek.

A hatásossági CIS vizsgálati populáció (n=103) jellemzői a következők voltak: medián életkor 71 év (44 és 89 év között), a betegek 76,7%-a 65 év feletti volt. A betegek 88,3%-a férfi és 11,7%-a nő volt. A vizsgálatba való belépéskor a tumormintázat a következő volt: CIS T1-gyel (4,9%), CIS magas malignitású Ta-val (18,4%) és csak CIS (76,7%). A korábbi BCG instillációk medián száma 12 volt (tartomány 8-18).

Az ADSTILADRIN a 3. hónapban a CIS±Ta/T1-es betegeknél elérte a teljes válasz elsődleges végpontját.

A hatásossági eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat A CS-003 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági kimenetel mutatói	ADSTILADRIN (n=103)
Teljes válasz^a arány a 3. hónapban, % (n)	53,4% (55)
(95%-os CI)	(43,3; 63,3)
A válasz időtartama^b	-
Medián hónapokban ^c (tartomány)	9,7 (3, 61)
% (n) \geq 12 hónap időtartammal ^d	45,5% (25)

^aA teljes választ (CR) akkor érték el, ha a vizelet citológiája negatív volt, cisztoszkópiával nem mutattak ki elváltozásokat, és/vagy a húgyhólyag biopsziái (ha végeztek ilyet) negatívak voltak.

^bA teljes választ elért 55 beteg alapján.

^cA teljes válasz elérésétől számított időszakot tükrözi.

^dA hatásossági értékelő vizit névleges értéke az első ADSTILADRIN instilláció időpontjától számítva.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az ADSTILADRIN vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől malignus húgyhólyagdaganat kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az I. és II. fázisú klinikai vizsgálatokban a betegeknél nem volt kimutatható szisztémás vektor-eredetű DNS-expozíció, kivéve a II. fázisú klinikai vizsgálatban részt vevő 40 beteg közül 1-et.

A vektor-specifikus DNS jelen volt a legtöbb beteg vizeletében az I. fázisú klinikai vizsgálatban és az összes beteg vizeletében a II. fázisú klinikai vizsgálatban. A DNS jelenléte összefüggésben állt a dózisszinttel. A vektorspecifikus DNS legalább 14 napig perzisztált az I. fázisú klinikai vizsgálatban, és legalább 12 napig a II. fázisú klinikai vizsgálatban. A II. fázisú klinikai vizsgálatban részt vevő 23 beteg közül 3 (13%) volt pozitív a vektor-specifikus DNS-re a második dózis előtt.

A Syn3NODA segédanyag fokozza az adenovírus hatékony bejutását az uroteliális sejtekbe. A Syn3NODA szisztémás expozícióját az I. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, és átmenetinek találták, átlagos eliminációs felezési ideje 8,4 óra volt, retencióra utaló jelek nélkül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy majmokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban az intravesicalis nadofaragén firadenovek enyhe vagy közepes fokú húgyúti gyulladást okozott, beleértve a tunica muscularis krónikus gyulladást, valamint fekélyesedést és szöveti elváltozásokat (uroteliális hiperpláziát és citoplazmatikus vakuolációt) az első és a második dózis után. A második dózist követő 2 hónapos felépülési időszakot követően részleges gyógyulást figyeltek meg, néhány állatnál minimális uroteliális gyulladás és a húgyhólyag lamina propriaját érintő fibrózis maradt fenn.

A nadofaragén firadenovekkel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A nadofaragén firadenovekkel nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat. A Syn3NODA segédanyag intravezikális adagolás után a nőtény patkányok petefészkébe és méhébe, valamint hím nyulak heréibe és prosztatájába oszlott meg. A nadofaragén firadenovek intravesicalis adagolás után a nőtény majmok petefészkébe és a hím majmok heréibe oszlott meg. A Syn3NODA-val végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban nem észleltek kezeléssel összefüggő makroszkopikus vagy hisztopatológiai elváltozásokat patkányok (intravénás vizsgálat, csak Syn3NODA) vagy cynomolgus majmok (intravesicalis vizsgálat) reprodukív szöveteiben a klinikai szisztémás AUC legfeljebb 143-szoros expozíciója esetén nőtény majmoknál, 124-szeres expozíció esetén hím majmoknál, 47-szeres expozíció esetén nőtény patkányoknál, és 57-szeres expozíció esetén hím patkányoknál. Egy nadofaragén firadenovekkel végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a klinikai szisztémás dózis legfeljebb 11-szeresének megfelelő expozíció esetén sem észleltek kezeléssel összefüggő makroszkopikus vagy hisztopatológiai elváltozásokat a cynomolgus majmok reprodukív szöveteiben.

A Syn3NODA-ról mind *in vitro* vizsgálatokban (bakteriális mutagenitás és kromoszóma-aberráció emberi limfocitákban), mind *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatban kimutatták, hogy nem genotoxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropil)-N-(3-laktobionamidopropil)]-kolamid)
citromsav-monohidrát (pH beállításához) (E 330)
nátrium-citrát (pH beállításához) (E 331)
poliszorbát 80 (E 433)
hidroxipropil-betadex (E 459)
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát (pH beállításához) (E 339)
trometamol (pH beállításához)
szacharóz
magnézium-klorid-hexahidrát (E 511)
glicerin (E 422)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

A bontatlan injekciós üvegek ideiglenes tárolási feltételei

A gyógyszer -20 ± 5 °C-on legfeljebb 3 hónapig tárolható, az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett eredeti lejáratú időn belül.

-20 ± 5 °C-on történő tárolás esetén fel kell jegyezni a -20 ± 5 °C-ra való elhelyezés dátumát. Ezen kívül a dobozon fel kell tüntetni azt a dátumot, amikor a fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Ezek között a dátumok között 3 hónap különbségnek kell lennie, de nem lehetnek későbbiek az eredeti lejáratú dátumnál. Ez a lejáratú dátum felülírja az eredeti lejáratú dátumot.

Miután az injekciós üveg kiolvasztási eljárása megkezdődött, az ADSTILADRIN tárolható:

- hűtőszekrényben, $2-8$ °C-on, összesen 7 napig, és
- szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órán át, beleértve a kiolvasztási időt is.
- az injekciós üvegeket a kiolvasztás megkezdése után nem szabad újra lefagyasztani.

Az injekciós üvegek áthelyezhetők hűtőszekrényből szobahőmérsékletre, amennyiben az egyes körülmények között megengedett teljes tárolási időt nem lépik túl (24 óra szobahőmérsékleten és 7 nap hűtőszekrényben, beleértve a kiolvasztási időt is).

Stabilitás a felhasználásig az injekciós üvegből történő kivétel után

Ha a szuszpenzió beadása a kivétel után rövid időn belül nem lehetséges, az oldat fecskendőben legfeljebb 6 órán át tárolható szobahőmérsékleten ($20-25$ °C), fénytől védve.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás módja kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

-60 °C alatt tárolandó.

Óvja az injekciós üvegeket a fénytől. Az injekciós üvegeket a külső dobozban kell tárolni.

A bontatlan injekciós üvegekre és az injekciós üvegből történő kivétel utáni állapotra vonatkozó tárolási feltételeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml intravesicalis szuszpenzió egyadagos, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üvegben, brómbutil gumidugóval és alumínium biztonsági zárófoliával lezárva.

Minden doboz négy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO-kat) tartalmaz.

- A kiömlött ADSTILADRIN-t 30 percig vírusölő szerrel (például 5%-os nátrium-hipoklorit vagy hidrogén-peroxid fertőtlenítő oldattal) kell kezelni. Az előkészítő területen és a betegszobában fertőtlenítőszerrel kell biztosítani kiömlés esetére.
- Az ADSTILADRIN előkészítése vagy beadása során személyi védőfelszerelést (beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, kötényt vagy védőruházatot) kell viselni.
- Az immunkompromittált, immunhiányos vagy terhes egészségügyi szakemberek nem készíthetik el, nem adhatják be és nem kerülhetnek érintkezésbe az ADSTILADRIN-nal.

Kiolvasztás és kiolvasztási idő

Szobahőmérsékleten történő kiolvasztás esetén:

A fagyasztott injekciós üvegek a rekeszes kartondobozon kívül körülbelül 3-5 óra alatt felengednek, ha szobahőmérsékleten (20–25 °C) tartják őket (a kartondobozban 8-10 óra alatt). Óvja az injekciós üvegeket a fénytől, a rekeszes kartondobozon kívüli kiolvasztás esetén is.

Hűtőszekrényben történő kiolvasztás esetén:

A fagyasztott ADSTILADRIN injekciós üvegek hűtőszekrénybe (legfeljebb 8 °C-on) téve a rekeszes kartondobozon kívül körülbelül 4-5 óra alatt felengednek (a kartondobozban 11-13 óra alatt). A felolvasztott ADSTILADRIN szobahőmérsékletűre melegítéséhez ezt követően körülbelül 2 óra 30 perc szükséges a rekeszes kartondobozon kívül (kartondobozban 6 óra).

Ne tegye ki az injekciós üvegeket magasabb hőmérsékletnek.

Mind a négy injekciós üveget meg kell vizsgálni látható részecskék és elszíneződés szempontjából. A szuszpenzió tiszta vagy enyhén opálos, és opálos pöttyöket tartalmazhat. Ne használja, ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel. Óvatosan keverje össze. Nem szabad felrázni.

Miután a kiolvasztás megkezdődött (2–8 °C-on és/vagy szobahőmérsékleten), a termék meghatározott tárolási körülmények között történő elhelyezésének és onnan történő kivételének dátumát és időpontját a dobozon fel kell jegyezni. A gyógyszer kivételekor a dobozon fel kell tüntetni az adott tárolási körülmények között hátralévő eltarthatósági időt.

Az instillációhoz szükséges eszközök

- Négy (4) db felengedett ADSTILADRIN injekciós üveg
- Négy (4) db szellőzőnyílással ellátott injekciós üveg adapter (20 mm), amely alkalmas 30R-es injekciós üveghez
- Két (2) db szabványos 50 vagy 60 ml-es polipropilén Luer-záras fecskendő vagy egy (1) legalább 75 ml-es (maximum 100 ml-es) Luer-záras fecskendő
- Két (2) db Luer-záras adapter:
 - Egy (1) db egyenes vagy szakaszos, a Luer-záras adaptert befogadó proximális tölcsérnyílással rendelkező húgycsőkatéter.
 - Az ADSTILADRIN instillációjához csak vinil/PVC (bevonat nélküli vagy hidrogél bevonatú), vörös gumilatexből vagy szilikonból készült katétereket szabad használni. Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket.

A kezelés során kövesse a veszélyes biológiai anyagokra vonatkozó általános óvintézkedéseket. Az immunkompromittált, immunhiányos vagy terhes egészségügyi szakemberek nem készíthetik el, nem adhatják be és nem kerülhetnek érintkezésbe az ADSTILADRIN-nal.

Elkészítés

1. Aszeptikus technikát alkalmazva távolítsa el a kupakot az ADSTILADRIN injekciós üvegről, és csatlakoztasson egy szellőzőnyílásos injekciós üveg adaptert a gyártó utasításainak megfelelően.
2. Csatlakoztassa a fecskendőt az injekciós üveg adapteréhez, és szívja fel az injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe. Ismétlje meg az 1-2. lépéseket a fennmaradó három (3) injekciós üveggel, amíg 75 ml folyadékot nem szívott fel egy (1) vagy két (2) fecskendőbe. A fecskendőkben lévő térfogatoknak nem kell azonosnak lenniük.
3. A fennmaradó mennyiséget az intézmény standard működési eljárásai szerint kell megsemmisíteni (lásd alább „A gyógyszerkészítmény megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések” című részt).
4. Az ADSTILADRIN-t a fecskendőbe történő felszívás után 6 órán belül fel kell használni.

ADSTILADRIN hólyagba történő instillációja

- Az ADSTILADRIN minden egyes instillációja előtt antikolinerg szerrel történő premedikáció ajánlott.
- Az ADSTILADRIN-t beadás előtt szobahőmérsékletűre kell melegíteni.
- Az ADSTILADRIN betegnek történő beadása előtt aszeptikus körülmények között helyezzen be a húgyhólyagba egy egyenes vagy szakaszos, a Luer-záras adaptert befogadó proximális tölcsérnyílással rendelkező húgyúti katétert.
- Az ADSTILADRIN instillációjához csak vinil/PVC (bevonat nélküli vagy hidrogél bevonatú), vörös gumilatexből vagy szilikonból készült katétereket szabad használni. Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket.
- Az instilláció előtt a katéter segítségével teljesen ki kell üríteni a beteg hólyagját. Ne távolítsa el a katétert.
- Csatlakoztassa a katéteradapter Luer-záras végét az ADSTILADRIN-t tartalmazó fecskendőhöz, és helyezze be a katéteradapter kúpos végét a katéter tölcsérnyílásába.
- Lassan fecskendezzen 75 ml ADSTILADRIN-t a hólyagba a katéteren keresztül, ügyelve arra, hogy a teljes térfogat beadásra kerüljön.
- Az instilláció után távolítsa el a katétert.
- Az ADSTILADRIN-t 1 órán át kell a hólyagban tartani. Az 1 órás időtartam alatt változtassa a beteg pozícióját körülbelül 15 percenként balról jobbra, hátra és hasra, hogy a hólyagfelszín expozíciója maximalizálva legyen. Ha a betegnél hólyaggörcs vagy korai vizeletelés jelentkezik ez alatt az idő alatt, a beteg áthelyezése módosítható vagy abbahagyható.
- Az ADSTILADRIN-t húgyúti katéteren keresztül ürítse ki a hólyagból, vagy a beteg 1 óra elteltével a hólyagot teljesen kiürítheti.
- A kiürített vizeletet a WC öblítése előtt 15 percig fertőtleníteni kell 2 pohár vírusölő szerrel (pl. háztartási hipóval). Utasítsa a beteget, hogy ezt minden vizeletelés után tegye meg minden kezelés utáni első 2 napon.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Kerülni kell a nadofaragén firdenovekkel történő véletlenszerű érintkezést, beleértve a bőrrel, szemmel és nyálkahártyával történő érintkezést is.

- Bőrrel történő véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig alaposan szappannal és vízzel le kell mosni.
- Szemmel történő véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig vízzel alaposan át kell öblíteni.
- Véletlen lenyelés esetén azonnal öblítse ki a száját, és igyon sok vizet.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és az ADSTILADRIN-nal érintkezésbe került eldobható anyagokat biológiailag veszélyes anyagokra szolgáló tartályokba kell helyezni megsemmisítés céljából. A nem eldobható eszközöket a létesítmény biológiailag veszélyes anyagokra vonatkozó szabványos üzemeltetési eljárásai szerint kell fertőtleníteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2035/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az ADSTILADRIN hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében felnőtt, BCG-re nem reagáló, papilláris tumorokkal járó vagy anélküli CIS-szel társuló nem izominvazív hólyagrákban (NMIBC) szenvedő betegek körében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ABLE-22, egy folyamatban lévő, III. fázisú, randomizált, többközpontú, nyílt vizsgálat elsődleges klinikai vizsgálati jelentését, beleértve a nadofaragén firdenovek monoterápiával kezelt 1. karból származó alábbi adatokat is: i) a teljes remisszió (CR) aránya a 3. hónapban (a reindukció kivételével) és ezen válaszok időtartama; és ii) a biztonságossági adatok.	2029. március 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusrészecske/ml intravesicalis szuszpenzió
nadofaragén firadenovek

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 ml nadofaragén firadenovek szuszpenziót tartalmaz injekciós üvegenként,
 3×10^{11} vírusrészecske/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Syn3NODA, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, hidroxipropil-
betadex, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, trometamol, szacharóz, magnézium-klorid-hexahidrát,
glicerín és injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Intravesicalis szuszpenzió

20 ml \times 4 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Intravesicalis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fénytől védve tárolandó. Az injekciós üvegeket a dobozban kell tárolni.

-60 °C alatt tárolandó.

A különböző tárolási körülmények között fennmaradó eltarthatósági idő alább rögzíthető.

20 ± 5 °C-ra történő áthelyezés dátuma: _ / _ / _

Új lejárat dátum (3 hónappal a 20 ± 5 °C-ra történő áthelyezés után): _ / _ / _

Kiolvasztás megkezdése után:

Hőm.	Kezdő dátum + idő	Befejezés dátuma + idő	Hátralévő idő

Kiolvasztás után az adott körülmények közötti a teljes tárolási idő 20–25 °C-on nem lépheti túl a 24 órát és 2–8 °C-on a 7 napot.

Nem fagyasztható újra!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A fel nem használt gyógyszert és az ADSTILADRIN-nal érintkezésbe került eldobható anyagokat biológiailag veszélyes anyagokra szolgáló tartályokba kell helyezni megsemmisítés céljából.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2035/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusrészecske/ml intravesicalis szuszpenzió
nadofaragén firadenovek

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 ml nadofaragén firadenovek szuszpenziót tartalmaz injekciós üvegenként,
 3×10^{11} vírusrészecske/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Syn3NODA, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, poliszorbát 80, hidroxipropil-
betadex, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, trometamol, szacharóz, magnézium-klorid-hexahidrát,
glicerin és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Intravesicalis szuszpenzió

20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Intravesicalis alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fénytől védve tárolandó. Az injekciós üvegeket a dobozban kell tárolni.

-60°C alatt tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A fel nem használt gyógyszert és az ADSTILADRIN-nal érintkezésbe került eldobható anyagokat biológiailag veszélyes anyagokra szolgáló tartályokba kell helyezni megsemmisítés céljából.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/26/2035/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusrészecske/ml intravesicalis szuszpenzió nadofaragén firadenovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADSTILADRIN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADSTILADRIN beadása előtt
3. Hogyan adják be az ADSTILADRIN-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADSTILADRIN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ADSTILADRIN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADSTILADRIN egy génterápiás készítmény, amelynek a hatóanyaga a nadofaragén firadenovek.

Az ADSTILADRIN-t felnőtteknél alkalmazzák nem izominvazív húgyhólyagrák kezelésére. Nem izominvazív hólyagrák esetén a daganatsejtek a hólyag belsejét bélelő szövetben található, de nem terjedtek át a hólyagfalra. Olyan felnőtteknél alkalmazzák, akiknél a daganat nem reagált a Bacillus Calmette-Guérinre (a BCG egy olyan oltat, amelyet az immunrendszer, a szervezet természetes védekező mechanizmusának stimulálására használnak hólyagrák kezelésében) vagy a kezelés után kiújult.

Az ADSTILADRIN hatóanyaga, a nadofaragén firadenovek egy olyan víruson alapul, amelyet úgy módosítottak, hogy ne tudjon terjedni a szervezetben. A vírus az interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) fehérje előállítását irányító gén egy működő példányát juttatja a húgyhólyag felszínén lévő sejtekbe. Ez lehetővé teszi a húgyhólyag számára az IFN $\alpha 2b$ fehérje termelését, amely lelassítja vagy megállítja a daganatos sejtek növekedését, és az immunrendszert a daganatsejtek elleni támadásra serkenti.

2. Tudnivalók az ADSTILADRIN beadása előtt

Nem kaphat ADSTILADRIN-t

- ha allergiás a nadofaragén firadenovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Fennáll a daganat súlyosbodásának kockázata, ha a húgyhólyag egészének vagy egy részének eltávolítására irányuló műtet elhalasztják a gyógyszerrel történő kezelés után.

Az ADSTILADRIN beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Ön immunkompromittált vagy immunhiányos (immunrendszere kevésbé képes leküzdeni a fertőzéseket). Kezelőorvosa fogja megítélni, hogy Ön kaphat-e ADSTILADRIN-t.
- húgyúti fertőzése van. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az ADSTILADRIN-kezelés előtt vagy alatt húgyhólyag- vagy vesefertőzés vagy -gyulladás jeleit észleli, például:
 - zavaros vagy véres vizelet,
 - fájdalom vagy égő érzés vizeléskor,
 - láz,
 - nyomásérzés vagy görcsök az alhasban vagy a hátban,
 - erős, gyakori vizelési inger, akár közvetlenül a hólyag kiürülése után is.

Ha az ADSTILADRIN-kezelés alatt húgyúti fertőzést diagnosztizálnak Önnél, kezelőorvosa szüneteltetni fogja a kezelést, amíg be nem fejeződik az antibiotikumos kezelés, és a húgyúti fertőzés meg nem gyógyul.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), az ADSTILADRIN beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Miután beadták Önnek az ADSTILADRIN-t

- az ADSTILADRIN beadását követő első 2 napban vizelés előtt öntsön két pohár háztartási fehérítőt (például 5%-os nátrium-hipokloritot) a WC-csészébe. Vizeletürítés után várjon 15 percet, mielőtt leöblíti a WC-t. A WC használata után mindenképp mosson kezet. Ennek az az elméleti kockázat az oka, hogy az ADSTILADRIN hatóanyaga átmenetileg kiürülhet a vizelettel.
- nem szabad vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket adományoznia.

Gyermekek és serdülők

Az ADSTILADRIN alkalmazását 18 év alatti gyermekeknél vagy serdülőknél nem vizsgálták, mivel a javallt betegség csak felnőtteknél fordul elő.

Egyéb gyógyszerek és az ADSTILADRIN

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az ADSTILADRIN alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Az ADSTILADRIN alkalmazása nem ajánlott, ha Ön terhes, vagy ha Ön teherbe eshet és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást. Nincsenek adatok az ADSTILADRIN terhes nőknél történő alkalmazásáról. Nem ismert, hogy az ADSTILADRIN biztonságosan alkalmazható-e terhesség alatt, vagy károsíthatja-e a magzatot.

Ha Ön teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást (kettős, azaz két fogamzásgátló módszer együttes alkalmazása, jellemzően egy barrier módszer, például óvszer a hormonális fogamzásgátlók mellett) kell alkalmaznia az ADSTILADRIN-kezelés alatt, valamint az utolsó adag beadását követő 6 hónapban. Az ADSTILADRIN beadása előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy terhes-e.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ADSTILADRIN átjut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy folytathatja-e a szoptatást az ADSTILADRIN-kezelés alatt.

Férfiak

Használjon hatékony barrier (mechanikus) fogamzásgátló módszert az ADSTILADRIN-kezelés alatt, és az utolsó adag beadását követő 3 hónapban. Az ADSTILADRIN-kezelés folyamán és az utolsó adag beadását követő 3 hónapban nem szabad spermát adományoznia.

Partnerek

A partnereknek kerülniük kell a spermával történő érintkezést az ADSTILADRIN-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követő 3 hónapban. Ez azért szükséges, hogy partnere ne kerüljön érintkezésbe a vírussal.

Ha az Ön partnere fogamzóképes nő, partnerének hatékony (kettős) fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Ön ADSTILADRIN-kezelése alatt, valamint az utolsó adag beadását követő 6 hónapban. Ez azért szükséges, hogy megakadályozzák a magzati sejtek vírusnak való kitettségének elméleti kockázatát.

Beszélje meg orvosával, hogy mely fogamzásgátló módszerek megfelelőek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az ADSTILADRIN befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ADSTILADRIN poliszorbát 80-at tartalmaz

Az ADSTILADRIN egy poliszorbát 80 nevű segédanyagot tartalmaz. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

3. Hogyan adják be az ADSTILADRIN-t

Az ADSTILADRIN-nal történő kezelést a nem izominvazív hólyagrákban szenvedő betegek kezelésében jártas orvos felügyeli.

Az ADSTILADRIN-nal történő kezelést 3×10^{11} vírusrészecske/ml adagban adják, 75 ml térfogatban a húgyhólyagba juttatva. A kezelést háromhavonta fogja kapni, addig, amíg már nem reagál a kezelésre, vagy ha már nem tolerálja a kezelést.

Mielőtt beadják Önnek az ADSTILADRIN-t

Kezelőorvosa az ADSTILADRIN beadása előtt egy másik gyógyszert (úgynevezett antikolinerg szert) is beadhat Önnek. Ezt a gyógyszert azért adják, hogy csökkentse a húgyhólyag esetleges irritációját és megakadályozza a vizeletürítést az ADSTILADRIN beadásakor. A gyógyszert kezelőorvosa utasítása szerint szedje.

Hogyan adják be Önnek az ADSTILADRIN-t

- Egy húgyúti katétert (flexibilis csövet) helyeznek a hólyagba a vizelet kiürítéséhez.
- Az ADSTILADRIN-t lassan fogják a húgyhólyagba juttatni a húgyúti katéteren keresztül, amelyet a gyógyszer teljes mennyiségének beadása után eltávolítanak.
- Az ADSTILADRIN 1 órán át marad a hólyagjában, és kezelőorvosa kérheti, hogy változtasson testhelyzetet bal oldaláról a jobb oldalára, illetve hátról hasra fordulva. Ez biztosítja, hogy az ADSTILADRIN elérje a húgyhólyag teljes felszínét.
- Ha hólyaggörcsöt vagy vizeletürítést tapasztal a beavatkozás során, kezelőorvosa kérheti, hogy változtasson testhelyzetet.
- 1 óra elteltével kezelőorvosa egy húgyúti katéter segítségével kiüríti a hólyagját, vagy megkérheti, hogy vizeljen.

Ha az előírtnál több ADSTILADRIN-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna belőle. Ha ez előfordul, kezelőorvosa szükség szerint kezelni fogja a tüneteket.

Ha elmulasztja az ADSTILADRIN beadásának időpontját

- Azonnal hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessen.
- Nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem ebből a gyógyszerből.

Ha idő előtt abbahagyja az ADSTILADRIN alkalmazását

A kezelés abbahagyása leállíthatja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba az ADSTILADRIN-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az ADSTILADRIN szedése során a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

Egy klinikai vizsgálatban ájulást (gyakori, 10 személyből legfeljebb 1-et érinthet) jelentettek súlyos mellékhatásként. Azonnal forduljon orvoshoz, ha ájulást tapasztal.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Folyadék szivárgása a gyógyszer beadásának helyéről (váladékozás az instilláció helyén)
- Fáradtságérzés
- Láz (pirexia)
- Hidegrázás
- A hólyag izomzatának akaratlan összehúzódása (hólyaggörcs)
- Sürgető vizelési inger (hirtelen jelentkező vizelési inger)
- Vér a vizeletben (hematuria)
- Fájdalmas vizelés (diszuria)
- Fájdalom a vizeletet gyűjtő és ürítő testrészek területén (alsó húgyúti fájdalom)
- Rendellenesen gyakori vizelés (pollakiuria)
- Hasmenés
- Hasi fájdalom
- Fejfájás
- A vizeletet gyűjtő és ürítő testrészek fertőzése (húgyúti fertőzés)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fájdalom
- Influenzaszerű betegség
- Általános rossz közérzet (levertség)
- Gyógyszer intolerancia
- A vizeletürítés feletti kontroll hiánya (vizeletinkontinencia)
- Éjszakai vizelési inger (nokturia)
- A hólyag teljes kiürítésének képtelensége (vizeletretenció)
- Vérzés a vizeletet gyűjtő és ürítő testrészek területén (húgyúti vérzés)
- Abnormális vizeletszag
- Húgyhólyaggyulladás, ami fájdalmat és kellemetlen érzést okozhat vizeléskor (nem fertőző cisztitisz)
- Rosszullét (hányinger)
- Hányás

- Sürgető székletürítési inger
- Gyomor- és bélfájdalom (gastrointesztinális fájdalom)
- Szédülés
- Ájulás (szinkóp)
- Zsibbadás, bizsergés, fonákérzés (paresztézia)
- Izomfájdalom (mialgia)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Fájdalom az ujjakban, lábujjakban, lábfejekben, kezekben (végtagfájdalom)
- Izomgyengeség
- Izom-, csont- és ízületi (mozgásszervi) merevség
- Éjszakai verejtékezés
- Fokozott verejtékezés (hiperhidrózis)
- Allergiás bőrgyulladás (allergiás dermatitisz)
- Magas vérnyomás (hipertenzió)
- Hőhullám
- Megnövekedett vizeletmennyiség
- Csökkent étvágy
- Vérlemezkék, a véralvadást segítő alkotóelemek alacsony száma (trombocitopenia)
- Alacsony neutrofilszám, ami a fertőzések leküzdésében részt vevő fehérvérsejtek egyik típusa (neutropénia)
- Nyugtalanosság
- Vulvovaginalis diszkomfort

Ha Önnél bármilyen egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ADSTILADRIN-t tárolni?

Az alábbi információk azoknak az egészségügyi szakembereknek szólnak, akik elkészítik és beadják a gyógyszert.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Óvja az injekciós üvegeket a fénytől. Az injekciós üvegeket a külső dobozban kell tartani.

Az injekciós üveg kiolvasztási eljárásának megkezdése előtt:

- -60°C alatt tárolandó.
- $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ -on legfeljebb 3 hónapig tárolható. $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolás esetén fel kell jegyezni a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ -ra történő elhelyezés dátumát. Ezen kívül a dobozon fel kell tüntetni azt a dátumot, amikor a fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Ezek között a dátumok között 3 hónap különbségnek kell lennie, de nem lehetnek későbbiek az eredeti lejárati dátumnál. Ez a lejárati dátum felülírja az eredeti lejárati dátumot.

Miután az injekciós üveg kiolvasztási eljárása megkezdődött:

- Hűtőszekrényben, 2–8 °C-on tárolható, összesen 7 napig (beleértve a kiolvasztási időt is), és/vagy
- Szobahőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható (beleértve a kiolvasztási időt is).

Stabilitás a felhasználásig az injekciós üvegből történő kivétel után

Ha a szuszpenzió beadása a kivétel után rövid időn belül nem lehetséges, az oldat fecskendőben legfeljebb 6 órán át tárolható szobahőmérsékleten (20–25 °C), fénytől védve.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás módja kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős.

A kiolvasztással kapcsolatos részletekért lásd a betegtájékoztató végén található, egészségügyi szakembereknek szóló információkat.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Az ADSTILADRIN-nal érintkezésbe került eldobható anyagokat biológiailag veszélyes anyagokra szolgáló tartályokba kell helyezni megsemmisítés céljából. A nem eldobható eszközöket a létesítmény szabványos üzemeltetési eljárásai szerint lehet fertőtleníteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ADSTILADRIN?

- A készítmény hatóanyaga a nadofaragén firdenovek. 20 ml szuszpenziót tartalmaz injekciós üvegenként, 3×10^{11} vírusrészecske/ml koncentrációban.
- Egyéb segédanyagok: Syn3NODA, citromsav-monohidrát (pH beállításához) (E 330), nátrium-citrát (pH beállításához) (E 331), poliszorbát 80 (E 433) (lásd 2. pont „Az ADSTILADRIN poliszorbát 80-at tartalmaz”), hidroxipropil-betadex (E 459), nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát (pH beállításához) (E 339), trometamol (pH beállításához), szacharóz, magnézium-klorid-hexahidrát (E 511), glicerin (E 422) és injekcióhoz való víz.

Milyen az ADSTILADRIN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az ADSTILADRIN egy intravezikulális (húgyhólyagba juttatott) szuszpenzió. Kiolvasztás után az ADSTILADRIN opálos, színtelen szuszpenzió.

Az injekciós üvegek egyszer használatos, átlátszó, I. típusú üvegből készült injekciós üvegek, brómbutil gumidugóval és biztonsági zárófoliával lezárva.

Az ADSTILADRIN négy (4) db 20 ml-es, egyszer használatos injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánia

A gyártó

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információi az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: Használat előtt kérjük, olvassa el a termékjellemzők összefoglalását (Alkalmazási előírás).

Immunkompromittált, immunhiányos és terhes egészségügyi szakemberek

Az adenovírus-fertőzés elméleti kockázata miatt az immunkompromittált, immunhiányos vagy terhes egészségügyi szakemberek nem készíthetik el, nem adhatják be és nem kerülhetnek érintkezésbe az ADSTILADRIN-nal.

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO-kat) tartalmaz.

- A kiömlött ADSTILADRIN-t 30 percig vírusölő szerrel (például 5%-os nátrium-hipoklorit vagy hidrogén-peroxid fertőtlenítő oldattal) kell kezelni. Az előkészítő területen és a betegszobában fertőtlenítőszerrel kell biztosítani kiömlés esetére.
- Az ADSTILADRIN előkészítése vagy beadása során személyi védőfelszerelést (beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, kötényt vagy védőruházatot) kell viselni.

Kiolvasztás és kiolvasztási idő

Szobahőmérsékleten történő kiolvasztás esetén:

A fagyasztott ADSTILADRIN injekciós üvegek a rekeszes kartondobozon kívül szobahőmérsékleten elhelyezve (20–25 °C) körülbelül 3–5 óra alatt (a rekeszes kartondobozban 8–10 óra alatt) felengednek. Óvja az injekciós üvegeket a fénytől, a rekeszes kartondobozon kívüli kiolvasztás esetén is.

Hűtőszekrényben történő kiolvasztás esetén:

A fagyasztott ADSTILADRIN injekciós üvegek hűtőszekrénybe (2–8 °C-on) téve a rekeszes kartondobozon kívül körülbelül 4–5 óra alatt (a rekeszes kartondobozban 11–13 óra alatt) felengednek. A felolvasztott ADSTILADRIN szobahőmérsékletűre melegítéséhez ezt követően körülbelül 2 óra 30 perc szükséges a rekeszes kartondobozon kívül (kartondobozban 6 óra).

Ne tegye ki az injekciós üvegeket magasabb hőmérsékletnek.

Mind a négy injekciós üveget meg kell vizsgálni látható részecskék és elszíneződés szempontjából. A szuszpenzió tiszta vagy enyhén opálos, és opálos pöttyöket tartalmazhat. Ne használja, ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel. Óvatosan keverje össze. Nem szabad felrázni.

Miután a kiolvasztás megkezdődött (2–8°C-on és/vagy szobahőmérsékleten), a termék meghatározott tárolási körülmények között történő elhelyezésének és onnan történő kivételének dátumát és időpontját a dobozon fel kell jegyezni. A gyógyszer kivételekor a dobozon fel kell tüntetni az adott tárolási körülmények között hátralévő eltarthatósági időt.

Az instillációhoz szükséges eszközök

- Négy (4) db felengedett ADSTILADRIN injekciós üveg
- Négy (4) db szellőzőnyílással ellátott injekciós üveg adapter (20 mm), amely alkalmas 30R-es injekciós üveghez
- Két (2) db szabványos 50 vagy 60 ml-es polipropilén Luer-záras fecskendő vagy egy (1) legalább 75 ml-es (maximum 100 ml-es) Luer-záras fecskendő
- Két (2) db Luer-záras adapter:
 - Egy (1) db egyenes vagy szakaszos, a Luer-záras adaptert befogadó proximális tölcsernyílással rendelkező húgycsőkatéter.
 - Az ADSTILADRIN instillációjához csak vinil/PVC (bevonat nélküli vagy hidrogél bevonatú), vörös gumilatexből vagy szilikonból készült katétereket szabad használni. Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket.

Elkészítés

1. Aszeptikus technikát alkalmazva távolítsa el a kupakot az ADSTILADRIN injekciós üvegről, és csatlakoztasson egy szellőzőnyílásos injekciós üveg adaptert a gyártó utasításainak megfelelően.
2. Csatlakoztassa a fecskendőt az injekciós üveg adapteréhez, és szívja fel az injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe. Ismétlje meg az 1-2. lépéseket a fennmaradó három (3) injekciós üveggel, amíg 75 ml folyadékot nem szívott fel egy (1) vagy két (2) fecskendőbe. A fecskendőkben lévő térfogatoknak nem kell azonosnak lenniük.
3. A fennmaradó mennyiséget az általános óvintézkedéseknek megfelelően ártalmatlanítani kell.
4. Az ADSTILADRIN-t a fecskendőbe történő felszívás után 6 órán belül fel kell használni.

ADSTILADRIN hólyagba történő instillációja

- Az ADSTILADRIN minden egyes instillációja előtt antikolinerg szerrel történő premedikáció ajánlott.
- Az ADSTILADRIN-t beadás előtt szobahőmérsékletűre kell melegíteni.
- Az ADSTILADRIN beadása előtt helyezzen be egy egyenes vagy szakaszos, a Luer-záras adaptert befogadó proximális tölcsernyílással rendelkező húgyúti katétert.
- Az ADSTILADRIN instillációjához csak vinil/PVC (bevonat nélküli vagy hidrogél bevonatú), vörös gumilatexből vagy szilikonból készült katétereket szabad használni. Ne használjon ezüsttel vagy antibiotikumokkal bevont vagy beágyazott katétereket.
- Az ADSTILADRIN beadása előtt a katéter segítségével teljesen ki kell üríteni a beteg hólyagját. Ne távolítsa el a katétert.
- Csatlakoztassa a katéradapter Luer-záras végét az ADSTILADRIN-t tartalmazó fecskendőhöz, és helyezze be a katéradapter kúpos végét a katéter tölcsernyílásába.
- Lassan fecskendezzen 75 ml ADSTILADRIN-t a hólyagba a katéteren keresztül, ügyelve arra, hogy a teljes térfogat beadásra kerüljön.
- Az instilláció után a katétert el kell távolítani.
- Az ADSTILADRIN-t 1 órán át kell a hólyagban tartani. Az 1 órás időtartam alatt változtassa a beteg pozícióját körülbelül 15 percenként balról jobbra, hátra és hasra, hogy a hólyagfelszín expozíciója maximalizálva legyen. Ha a betegnél hólyaggörcs vagy korai vizeletelés jelentkezik ez alatt az idő alatt, a beteg áthelyezése módosítható vagy abbahagyható.
- Az ADSTILADRIN-t a hólyag rutinszerű kiürítésének részeként kell kiüríteni a hólyagból, vagy a beteg 1 óra elteltével a hólyagot teljesen kiürítheti.
- A kiürített vizeletet a WC öblítése előtt 15 percen át fertőtleníteni kell két pohár vírusölő szerrel; ezt minden kezelés után az első 2 napban el kell végezni.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Kerülni kell a nadofaragén fíradenovokkal való véletlenszerű érintkezést, beleértve a bőrrel, a szemmel és a nyálkahártyával való érintkezést is.

- Bőrrel való véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig alaposan szappannal és vízzel le kell mosni.
- Szemmel való véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig vízzel alaposan át kell öblíteni.
- Véletlen lenyelés esetén azonnal öblítse ki a száját, és igyon sok vizet.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és az ADSTILADRIN-nal érintkezésbe került eldobható anyagokat biológiailag veszélyes anyagokra szolgáló tartályokba kell helyezni megsemmisítés céljából. A nem eldobható eszközöket a létesítmény biológiailag veszélyes anyagokra vonatkozó szabványos üzemeltetési eljárásai szerint kell fertőtleníteni.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti