

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna skal aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ADSTILADRIN 3×10^{11} veiruagnir/ml þvagblöðrudreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Nadofaragene firadenovec er lyf ætlað til genalækninga sem setur gen fyrir tjáningu manna interferón- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) próteins inn í frumur þvagblöðru. Það er raðbrigða adenóveirufurja af gerð 5 sem endurmyndast ekki og inniheldur cDNA úr aðflutta geninu IFN $\alpha 2b$ sem stjórnast af snemmbúnu stýrisvæði stórfrumuveiru (cytomegalovirus immediate-early promoter).

Nadofaragene firadenovec er framleitt í nýrnafrumulínu úr fósturvísnum manna með raðbrigðaerfðatækni.

2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas inniheldur 20 ml nadofaragene firadenovec dreifu í styrk sem nemur 3×10^{11} veiruögnum/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 9,6 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Þvagblöðrudreifa.

Mjólkurlituð, litlaus dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ADSTILADRIN er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-ónæmt þvagblöðrukrabbamein sem ekki er ífarandi í vöðva (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) með staðbundnu krabbameini (carcinoma in situ, CIS), með eða án totuæxla.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hefjast og vera framkvæmd á klínískum stöðvum undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með NMIBC.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af ADSTILADRIN er 75 ml í styrknum 3×10^{11} veiruagnir (vp)/ml gefið með innhellingu í þvagblöðru á þriggja (3) mánaða fresti.

Ákvarða skal hámarkstímalengd meðferðar á grundvelli klínískrar svörunar og þols sjúklingsins. Svörun skal endurmetin fyrir hverja innhellingu og notkun lyfsins hætt í tilviki hágráðu (HG) endurkomu eða óásættanlegra eituráhrifa.

Formeðferð með andkólnvirku lyfi

Mælt er með lyfjaforgjöf með stökum skammti af andkólnvirku lyfi fyrir hverja innhellingu (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ADSTILADRIN hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá þessum sjúklingum.

Börn

Engin viðeigandi notkun er fyrir ADSTILADRIN hjá börnum við meðferð á BCG-ónæmu NMIBC með staðbundnu krabbameini með eða án totuæxla.

Lyfjagjöf

ADSTILADRIN er eingöngu ætlað til innhellingar í þvagblöðru.

Variðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

ADSTILADRIN þarf að þíða og undirbúa fyrir innhellingu í þvagblöðru áður en það er gefið. Fyrir leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Innhelling í þvagblöðru

- Setjið tímabundinn þvaglegg (beint í þvagrás) með trektarlaga opi sem tekur við Luer-læsingartengi í þvagblöðru að viðhafðri smitgát. Notið eingöngu þvagleggi úr vínyl/PVC (óhúðað eða húðað með hýdrógeli), rauðu gúmmí latexi eða sílikoni til að framkvæma innhellingu ADSTILADRIN. Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum.
- Notið þvaglegginn til að tæma þvagblöðruna fullkomlega áður en innhellingin fer fram. Ekki fjarlægja þvaglegginn, hann skal vera áfram á sínum stað fyrir innhellingu lyfsins.
- Tengjið Luer-læsingarenda þvagleggstengisins við sprautuna sem inniheldur ADSTILADRIN og setjið mjókkandi enda tengisins í trektarop þvagleggsins.
- Framkvæmið innhellingu 75 ml af ADSTILADRIN í þvagblöðruna í gegnum þvaglegginn rólega og tryggið að allt magnið sé gefið.
- Fjarlægið þvaglegginn eftir innhellinguna.
- Haldið ADSTILADRIN í þvagblöðrunni í 1 klukkustund. Meðan á 1 klukkustundar dvöl stendur, færið sjúklinginn til frá vinstri til hægri, á bak og á kvið til að hámarka útsetningu yfirborðs þvagblöðrunnar. Færið sjúklinginn til á um það bil 15 mínútna fresti. Ef sjúklingurinn fær krampa í þvagblöðru eða losar þvag fyrir tímann á meðan dvalartíma stendur má aðlaga eða hætta við að snúa sjúklingnum.
- Tæmið ADSTILADRIN úr þvagblöðrunni með þvaglegg eða sjúklingurinn má losa þvag og tæma þvagblöðruna fullkomlega eftir að 1 klukkustund er liðin.

- Sótthreinsið losað þvag í 15 mínútur með 2 bollum af veirueyðandi efni (t.d. heimilisklóri) áður en salerninu er sturtað niður. Segið sjúklingnum að gera þetta eftir hverja losun fyrstu 2 dagana eftir hverja meðferð (sjá einnig kafla 4.4.).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Hætta á þvagblöðrukraðameini sem er ífarandi í vöðva og með meinvörpum þegar blöðrunámi er frestað

Ef blöðrunámi sjúklinga með BCG-ónæmt staðbundið kraðamein með eða án totuæxlum er frestað getur það leitt til þróunar á þvagblöðrukraðameini sem er ífarandi í vöðva eða með meinvörpum.

Af þeim 107 sjúklingum með staðbundið kraðamein sem fengu meðferð með ADSTILADRIN í rannsókn CS-003 versnuðu 7,5% (n = 8) í þvagblöðrukraðamein sem var ífarandi í vöðva (pT2 eða hærra) og/eða með meinvörpum í eitlum. Hjá fjórum sjúklingum varð framgangur sjúkdóms meðan á meðferð stóð við fyrstu endurkomu með miðgildi tíma frá fyrsta skammti til framgangs sem nam 686 dögum (bil: 76-1178). Hinir fjórir sjúklingarnir voru komnir á alvarlegra stig á tíma blöðrunáms með miðgildi tíma frá viðvarandi eða endurkomu staðbundins kraðameins til blöðrunáms sem nam 235 dögum (bil: 64-335).

Ef sjúklingar með staðbundið kraðamein sem eru hæfir fyrir blöðrunám sýna ekki fullkomna svörun við meðferð eftir 3 mánuði eða ef staðbundið kraðamein kemur aftur skal íhuga blöðrunám. Áhættan á að þróa með sér þvagblöðrukraðamein sem er ífarandi í vöðva eða með meinvörpum eykst eftir því sem blöðrunámi er frestað lengur þegar viðvarandi staðbundið kraðamein er til staðar.

Þvagvegasyking

Þvagvegasyking skal útilokuð fyrir hverja innhellingu í þvagblöðru (bólga í slímhúð þvagblöðru getur aukið hættu á blóðrásardreifingu ADSTILADRIN). Ef þvagvegasyking greinist á meðan á meðferð stendur skal meðferðinni hætt þar til sjúklingurinn er einkennalaus og meðferð með sýklalyfjum er lokið.

Heilbrigðisstarfsmenn með veikt eða skert ónæmiskerfi og þungaðir heilbrigðisstarfsmenn

Heilbrigðisstarfsmenn sem eru með veikt eða skert ónæmiskerfi eða þungaðir skulu hvorki undirbúa, gefa né komast í snertingu við ADSTILADRIN vegna fræðilegrar hættu á adenóveirusýkingu (sjá kafla 6.6).

Sjúklingar með skert ónæmiskerfi

Sjúklingar sem eru með veikt eða skert ónæmiskerfi, þar með talið þeir sem fá ónæmisbælandi meðferð, skulu ekki komast í snertingu við ADSTILADRIN vegna fræðilegrar hættu á adenóveirusýkingu.

Útskilnaður veirufurju

Leiðbeina skal sjúklingum að bæta tveimur bollum af veirueyðandi efni (t.d. heimilisklóri á borð við 5% natríumhýpóklórít) í salernisskálina áður en þeir losa þvag og bíða í 15 mínútur áður en salerninu er sturtað niður. Þetta skal gert fyrstu 2 dagana eftir hverja meðferð. Leiðbeina skal sjúklingum að þvo sér um hendur eftir notkun salernis.

Áverki og óhreinindi í þvagfærum

Vegna gjafar innan þvagblöðru skal gæta þess að valda hvorki áverka á þvagfærum né koma óhreinindum inn í þvagfærakerfið.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Karlkyns sjúklingar með maka sem er kona sem getur orðið þunguð skulu nota hindrunargetnaðarvörn (barrier protection contraceptive method) meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt til að forðast að makar verði útsettir fyrir veiru (sjá kafla 4.6).

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir skulu nota árangursríka (tvíþætta) getnaðarvarnaraðferð meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt til að forðast fræðilega hættu á að fósturfrumur verði útsettar fyrir veiru (sjá kafla 4.6).

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

Sjúklingar sem fá meðferð með ADSTILADRIN eiga ekki að gefa blóð, líffæri, vefi og frumur til ígræðslu.

Formeðferð með andkólnvirknu lyfi

Mælt er með lyfjaforgjöf með stökum skammti af andkólnvirknu lyfi fyrir hverja innhellingu (nema frábending sé til staðar) til að draga úr mögulegri ertingu í þvagblöðru og koma í veg fyrir ótímabæra tæmingu þvagblöðrunnar.

Hjálparefni með þekkt áhrif

ADSTILADRIN inniheldur pólýsorbat 80, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Staða meðgöngu hjá konum sem geta orðið þungaðar skal vera staðfest áður en meðferð með ADSTILADRIN hefst.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota árangursríka (tvíþætta) getnaðarvarnaraðferð meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlkyns sjúklingar með maka sem er kona sem getur orðið þunguð skulu nota hindrunargetnaðarvörn á meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun nadofaragene firadenovec hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). ADSTILARIN má ekki nota á meðgöngu eða af konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn nema meðferð með nadofaragene firadenovec sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagiöf

Ekki er vitað hvort nadofaragene firadenovec skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn sem er á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagiöf eða hætta/sleppa meðferð með ADSTILADRIN, með hliðsjón af ávinningi brjóstagiöfar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um möguleg áhrif nadofaragene firadenovec á frjósemi og engar forklínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ADSTILADRIN hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar voru einkenni og merki frá neðri þvagsvegi tengd innhellingu í þvagsblöðru, útferð á innhellingarstað (33,1%), blöðrukrampi (19,7%), bráð þvagslát (18,5%), blóðmiga (16,6%), þvagslátatregða (15,9%), þvagsvegásýking (14,6%), verkur í neðri þvagsvegi (10,8%) og þvagslátatíðni (9,6%). Auk þess var algengt að einnig væri greint frá öðrum aukaverkunum eins og þreytu (23,6%), hita (15,9%), hrolli (15,3%), höfuðverk (15,3%) og niðurgangi (10,8%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (NCI CTCAE gráðu ≥ 3) voru bráð þvagslát (1,3%), yfirlíð (0,6%), háþrýstingur (0,6%), blöðrukrampi (0,6%) og þvagleki (0,6%).

Algengasta alvarlega aukaverkunin var yfirlíð (0,6%).

Tíðni þess að hætta meðferð vegna aukaverkana var 1,3%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð voru útferð á innhellingarstað (0,6%) og blöðrukrampi (0,6%).

Tíðni skammtahlés vegna aukaverkana var 34,4%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtahlés voru útferð á innhellingarstað (24,2%), bráð þvagslát (8,3%), blöðrukrampi (8,3%) og þvagleki (2,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í einarma lykilrannsókninni CS-003 voru 157 sjúklingar útsettir fyrir ADSTILADRIN. Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem greindust hjá sjúklingum með NMIBC sem ekki svöruðu BCG-meðferð. Nema annað sé tekið fram, byggjast tíðni aukaverkana á tíðni allra óæskilegra atvika sem greindust hjá 157 sjúklingum sem voru útsettir fyrir nadofaragene firadenovec á meðferðartíma sem nam að miðgildi 3,4 mánuðum í klínískri rannsókn CS-003. Tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn CS-003 byggist á tíðni allra óæskilegra atvika, þar sem hluti atvika sem flokkast sem aukaverkanir getur stafað af öðrum orsökum en lyfinu sjálfu, svo sem sjúkdómnum, innhellingaraðferðinni, öðrum lyfjum eða óskyldum orsökum.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt líffærakerfisflokkun MedDRA og tíðniflokkun. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi viðmiðum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Þvagvegasyking
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð, Daufkyrningafæð
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Eirðarleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Yfirlið, Sundl, Tilfinningarglöp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, Hitakóf
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, Kviðverkur ¹
	Algengar	Ógleði, Uppköst, Aðkallandi hægðalosunarþörf, Maga- og garnaverkur
Húð og undirhúð	Algengar	Svitaköst að næturlagi, Ofsvitnun, Ofnæmishúðbólga
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir, Liðverkur, Verkur í útlím, Slappleiki í vöðvum, Stirðleiki í vöðvum og beinum
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Blöðrukrampi, Bráð þvaglát, Blóðmiga ² , Þvaglátatregða, Verkur í neðri þvagvegi ³ , Þvaglátatíðni
	Algengar	Þvagleki ⁴ , Næturmiga, Þvagteppa, Blæðing í þvagvegi, Óeðlileg lykt af þvagi, Blöðrubólga án sýkingar
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Skapa-og leggangaþægindi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Útferð á innhellingarstað, Þreyta ⁵ , Hiti, Hrollur
	Algengar	Verkur, Inflúensulíkur sjúkdómur,

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
		Lasleiki, Lyfjaóþol
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þvagútfallshækkun

- 1 Innifelur kviðverk, kviðverki efri, kviðverki neðri og óþægindi í kvið
- 2 Innifelur blóðmigu og blóð til staðar í þvagi
- 3 Innifelur verk í þvagblöðru, verk í þvagrás, óþægindi í þvagblöðru og ertingu í þvagblöðru
- 4 Innifelur þvagleka og sprengþvagleka
- 5 Innifelur þreytu og þróttleysi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Yfirlíð (0,6%) var tilkynnt sem aukaverkun sem hefst 4 dögum eftir meðferð. Fall vegna meðvitundarleysis leiddi til meiðsla sem kröfðust bráðrar lækni meðferðar. Yfirlíðið gekk til baka 3 dögum eftir upphaf og kom ekki aftur við síðari meðferðir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla er af ofskömmtun ADSTILADRIN í klínískum rannsóknum. Ef grunur er um ofskömmtun skal fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana, veita einkenameðferð og grípa til stuðningsaðgerða eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf. Lyf til æxlishefjandi genalækninga. ATC-flokkur: L01XL10.

Verkunarháttur

ADSTILADRIN er genameðferð byggð á raðbrigða adenóveirufurju af gerð 5 sem endurmyndast ekki og inniheldur IFN α 2b gen úr mönnum. Innrennsli ADSTILADRIN í þvagblöðru leiðir til þess að veiruagnir komast inn í æxlisfrumur og þvagblöðruþekju sem mynda innra yfirborð þvagblöðrunnar, sem veldur tjáningu IFN α 2b próteins af þessum frumum. Í þeim frumum sem hafa tekið við erfðaefninu sameinast veiru-DNA ekki erfðamengi frumunnar. Meðferð með nadofaragene firadenovec hefur sýnt æxlishefjandi áhrif í músum með ígræðddar þvagblöðrukrabbameinsfrumur.

Lyfhrif

Lyfhrifafræðilega merkið IFN α 2b fannst í þvagi allra sjúklinga í 1. og 2. stigs rannsóknum nema hjá tveimur sjúklingum á minnstu skammtastærðinni í 1. stigs rannsókn (3×10^9 vp/ml). IFN α 2b prótein fannst í þvagi allt að 12 dögum eftir skammtagjöf.

Mælanlegt magn af IFN α 2b próteini í sermi greindist í undirhópi sjúklinga (4 af 17) í 1. stigs rannsókninni. Umfang útsetningar var lítið og hverfandi með að hámarki 96 klukkustunda útsetningu eftir skammtagjöf. Í 2. stigs rannsókninni voru 12 af 40 sjúklingum með mælanlegt IFN α 2b prótein í sermi við dag 2 1. mánaðar og 2 af 40 sjúklingum við dag 12.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ADSTILADRIN var metið í rannsókn CS-003 (NCT02773849), opinni, einarma, fjölsetra, lykilrannsókn með 157 sjúklingum með hágráðu (HG) BCG-ónæmt NMIBC. Rannsóknin innihélt 107 sjúklinga með staðbundið krabbamein með eða án samhliða HG Ta eða T1 æxla (CIS ± Ta/T1), og 103 þessara sjúklinga voru metnir með tilliti til verkunar.

BCG-ónæmt hááhættu NMIBC var skilgreint sem viðvarandi sjúkdómur eftir fullnægjandi BCG-meðferð, endurkoma sjúkdóms eftir upphaflegt æxlislaust ástand eftir fullnægjandi BCG-meðferð, eða T1 sjúkdómur eftir eina innleiðslulotu með BCG. Fullnægjandi BCG meðferð var skilgreind sem gjöf á að minnsta kosti fimm af sex skömmtum í upphaflegri innleiðslulotu ásamt einu af eftirfarandi: að minnsta kosti tveir af þremur skömmtum viðhaldsmeðferðar eða að minnsta kosti tveir af sex skömmtum í annarri innleiðslulotu. Áður en meðferð hófst höfðu allir sjúklingar gengist undir brottnám æxlis í þvagblöðru um þvagrás (transurethral resection of bladder tumour, TURBT) til að fjarlægja allan sjúkdóm sem hægt var að fjarlægja (Ta og T1 hluta). Leyfilegt var að eftir væri staðbundið krabbamein (staðbundnir æxlislutur [Tis-components]) sem ekki var hægt að fjarlægja að fullu með brottnámi. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sjúkdóm utan þvagblöðru (þ.e. þvagrás, þvagleiðara eða nýraskjóðu), vöðvaífarandi (T2-T4) eða meinvörp af þvagfæraþekjukrabbameini.

Megintilgangurinn var að meta hlutfall fullkominnar svörunar (CR) (skilgreint sem neikvæð niðurstaða við blöðruspeglun, með TURBT/vefsýnum eftir þörfum, og þvagfrumugreiningu). Annar tilgangur var að meta varanleika fullkominnar svörunar.

Staða sjúkdóms var metin á þriggja mánaða fresti með blöðruspeglun, frumugreiningu og vefjasýnum þegar klínískt var ástæða til. Skyldubundin vefjasýni úr þvagblöðru voru tekin hjá sjúklingum sem voru enn í svörun við 12 mánuði.

Sjúklingar fengu ADSTILADRIN (75 ml innhellingu í þvagblöðru með 3×10^{11} veiruögnum/ml, sjá kafla 4.2) meðferð á þriggja mánaða fresti í 12 mánuði þegar endurkoma HG var ekki til staðar. Allir sjúklingar fengu áframhaldandi ADSTILADRIN meðferð ef HG-endurkoma átti sér ekki stað og var fylgt eftir af öryggisástæðum óháð áframhaldandi meðferð í allt að 5 ár frá fyrsta skammti.

Einkenni verkunar staðbundins krabbameins í rannsóknarþýðinu (n=103) voru miðgildi aldurs 71 ár (á bilinu 44 til 89 ára), með 76,7% sjúklinga eldri en 65 ára. 88,3% sjúklinga voru karlar og 11,7% voru konur. Æxlismynstur við upphaf rannsóknar var staðbundið krabbamein með T1 (4,9%), staðbundið krabbamein með hágráðu Ta (18,4%) og eingöngu staðbundið krabbamein (76,7%). Miðgildi fjölda fyrri BCG innhellinga var 12 (á bilinu 8 til 18).

ADSTILADRIN náði aðalendapunkti um fullkomna svörun við 3 mánuði hjá sjúklingum með CIS ± Ta/T1.

Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í töflu 2.

Tafla 2 Verkunarniðurstöður úr rannsókn CS-003

Verkunarútkomumælikvarði	ADSTILADRIN (n=103)
Hlutfall fullkominnar svörunar ^a við mánuð 3, % (n)	53,4% (55)
(95% CI)	(43,3, 63,3)
Tímalengd svörunar ^b	-
Miðgildi í mánuðum ^c (bil)	9,7 (3, 61)
% (n) með tímalengd \geq 12 mánuði ^d	45,5% (25)

^a Fullkomin svörun náðist þegar þvagfrumugreining var neikvæð og engar meinsemdir sáust við blöðruspeglun og/eða vefjasýni úr þvagblöðru (ef framkvæmd) voru neikvæð

^b Byggt á 55 sjúklingum sem náðu fullkominni svörun.

^c Endurspeglar tímabil frá þeim tíma sem fullkomin svörun náðist.

^d Nafngildi fyrir verkunarmatsheimsókn frá tíma fyrstu innhellingu ADSTILADRIN.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ADSTILADRIN hjá öllum undirhópum barna við illkynja æxlum í þvagblöðru (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Ekki fannst mælanleg altæk útsetning fyrir ferjubundnu DNA hjá sjúklingum í 1. og 2. stigs klínískum rannsóknum, nema hjá 1 af 40 sjúklingum í 2. stigs rannsókninni.

Ferjusértækt DNA fannst í þvagi flestra sjúklinga í 1. stigs rannsókninni og allra sjúklinga í 2. stigs rannsókninni. Magn var í samræmi við skammtastærð. Ferjusértækt DNA hélst í að minnsta kosti 14 daga í 1. stigs rannsókninni og að minnsta kosti 12 daga í 2. stigs rannsókninni. 3 af 23 (13%) sjúklingum í 2. stigs rannsókninni voru jákvæðir gagnvart ferjusértæku DNA fyrir seinni skammtinn.

Hjálparefnið Syn3NODA eflir skilvirka innkomu adenóveiru í þvagfæraþekjufrumurnar. Altæk útsetning fyrir Syn3NODA var metin í 1. stigs rannsókninni og reyndist vera hverfandi með meðal brotthvarf $t_{1/2}$ sem nam 8,4 klukkustundum án neinna merkja um teppu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsókn á eituráhrifum á apa með endurteknum skömmtum olli innhelling nadofaragene firadenovec í þvagblöðru vægri til miðlungs mikilli þvagvegabólgu, þ.m.t. langvarandi bólgu í vöðvahjúpi, sármyndun og vefjabreytingum (þvagfæraþekjuofvöxtur og frymisbólumyndun) eftir fyrsta og annan skammt. Í kjölfar 2 mánaða batatímabils eftir seinni skammtinn sást bati að hluta til, með leifar af minniháttar þvagfæraþekjubólgu og bandvefsmýndun í sérþynnu þvagblöðrunnar voru enn til staðar hjá nokkrum dýrum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi verkun hjá dýrum hafa ekki verið framkvæmdar fyrir nadofaragene firadenovec.

Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa ekki verið framkvæmdar fyrir nadofaragene firadenovec. Hjálparefnið Syn3NODA dreifðist til eggjastoka og legs í kvenrottum og eistna og blöðruhálskirtils karlkanína eftir innhellingu í þvagblöðru. Nadofaragene firadenovec dreifðist til eggjastokka kvenapa og eistna karlapa eftir innhellingu í þvagblöðru. Í rannsóknum á eituráhrifum á endurteknum skömmtum af Syn3NODA greindust engar meðferðartengdar augsæjar eða vefjameinafræðilegar niðurstöður í æxlunarferavefjum rotta (IV-rannsókn, aðeins Syn3NODA) eða krabbaloðapa (rannsókn með innhellingu í þvagblöðru) við útsetningu fyrir allt að 143-földu og 124-földu, 47-földu og 57-földu klínískt altæku AUC í kven- og karlöpum, kven- og karlrottum, í þeirri röð. Í rannsókn á eituráhrifum á endurteknum skömmtum nadofaragene firadenovec greindust engar meðferðartengdar augsæjar eða vefjameinafræðilegar niðurstöður í æxlunarferavefjum krabbaloðapa við útsetningu fyrir allt að 11-földum klínískt altækum skammti.

Sýnt hefur verið fram á að Syn3NODA hafi ekki eiturverkun á erfðaeefni bæði í prófun í tilraunaglassi (stökkbreytingar baktería og litninga frávik í eitelfrumum manna) og í smákjarnarannsókn á lifandi rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Syn3NODA ([N-(3-kólamídoprópyl)-N-(3-laktóbíónamídoprópyl)]-kólamíð)
Sítrónusýra, einhýdrat (til að stilla sýrustig) (E 330)
Natríumsítrat (til að stilla sýrustig) (E 331)
Pólýsorbat 80 (E 433)
Hýdroxýprópylbetadex (E 459)
Natríumtvíhýdrogenfosfat tvíhýdrat (til að stilla sýrustig) (E 339)
Trometamól (til að stilla sýrustig)
Súkrósi
Magnesíumklóríð, hexahýdrat (E 511)
Glýseról (E 422)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Skilyrði tímabundinnar geymslu óopnaðra hettuglasa

Lyfið má geyma við -20 ± 5 °C í að hámarki þrjú mánuði án þess að fara yfir upprunalega fyrningardagsetningu sem prentuð er á hettuglas og öskju.

Þegar lyfið er geymt við -20 ± 5 °C skal skrá dagsetninguna þegar lyfið er sett í geymslu við þann hita. Að auki skal dagsetning þegar farga á ónotuðu lyfi vera skráð á öskjuna. Þrjú mánuðir skulu vera milli þessara dagsetninga án þess að farið sé yfir upprunalega fyrningardagsetningu. Þessi förgunardagsetning kemur í stað upprunalegrar fyrningardagsetningar.

Þegar þíðingarferli hettuglass er hafið má geyma ADSTILADRIN:

- í kæli við 2-8°C í samtals sjö daga og
- við stofuhita í að hámarki 24 klukkustundir, allt að meðtöldum þíðingartíma.
- ekki frýsta hettuglös aftur ef þíðing hefur verið hafin.

Hettuglös má færa á milli kælís og herbergishita ef ekki er farið fram yfir leyfilegan heildargeymslutíma við hver skilyrði (24 klukkustundir við stofuhita og 7 dagar í kæli að meðtöldum þíðingartíma).

Stöðugleiki við notkun eftir að lyfið hefur verið dregið verið úr hettuglasi

Ef ekki er hægt að gefa dreifuna fljótlega eftir að hún hefur verið tekin úr hettuglasinu má geyma lausnina í sprautum í allt að 6 klukkustundir við stofuhita (20-25°C), varðar fyrir ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema opnunaraðferð útiloki hættu á örverumengun, skal nota lyfið strax.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við hitastig undir -60 °C.

Verjið hettuglösin fyrir ljósi. Geymið hettuglös í ytri öskju.

Fyrir geymsluskilyrði óopnaðra hettuglasa og eftir að tekið hefur verið úr hettuglasinu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

20 ml af þvagblöðrudreifingu í glæru einskammta glerhettuglasi af gerð 1 af með bromóbútýlgúmmitappa, sem er lokað með álínnsigli sem sýnir hvort átt hefur verið við það.

Hver askja inniheldur fjögur hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.

- Allan leka á ADSTILADRIN skal meðhöndla með veirueyðandi efni (svo sem 5% natríumhýpóklóríti eða vetnisperoxíðsótthreinsiefni) í 30 mínútur. Sótthreinsiefni skal vera til staðar á undirbúningssvæði og í sjúklingaherbergi ef leki verður.
- Nota skal persónuhlífar (þar á meðal hanska, hlífðargleraugu, svuntu eða hlífðarfátnað) við meðhöndlun eða gjöf ADSTILADRIN.
- Heilbrigðisstarfsmenn sem eru með veikt eða skert ónæmiskerfi eða þungaðir skulu ekki undirbúa, gefa eða komast í snertingu við ADSTILADRIN.

Þíðing og þíðingartími

Við þíðingu við stofuhita:

Frosin hettuglös þíðna á um það bil 3-5 klukkustundum utan pappahólsins þegar þau eru sett í stofuhita (20-25°C) (8-10 klukkustundir inni í pappahólfinu). Verjið hettuglös fyrir ljósi, jafnvel þótt þau séu þídd utan pappahólsins.

Við þíðingu í kæli:

Frosin ADSTILADRIN hettuglös þíðna á um það bil 4-5 klukkustundum utan pappahólsins þegar þau eru sett í kæli (allt að 8°C) (11-13 klukkustundir inni í pappahólfinu). Sá tími sem tekur að koma þíddu ADSTILADRIN upp að stofuhita er um það bil 2 klukkustundir og 30 mínútur utan pappahólsins (6 klukkustundir inni í pappahólfinu).

Ekki útsetja hettuglösin fyrir hærri hita.

Öll fjögur hettuglös skulu skoðuð með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga. Dreifan er tær til örllítið mjólkurlituð og getur innihaldið mjólkurlitaða flekki. Ekki skal nota ef sjáanlegar agnir eða litabreytingar eru til staðar. Blandið varlega. Ekki hrísta.

Þegar þíðing hefst (við 2-8°C og/eða við stofuhita) skal skrá dagsetningu og tíma þegar lyfið er sett í og tekið úr tilgreindum geymsluaðstæðum á öskjuna. Þegar lyfið er tekið úr geymslu skal skrá þann tíma sem eftir er við tilgreindar geymsluaðstæður á öskjuna.

Hlutir sem þarf fyrir innhellingu

- Fjögur (4) þídd hettuglös af ADSTILADRIN
- Fjögur (4) millistykki með loftloka fyrir hettuglös (20 mm) sem henta fyrir 30R hettuglas
- Tvær (2) staðlaðar 50 eða 60 ml pólýprópýlen Luer-læsingsprautur eða ein (1) Luer-læsingsprauta sem tekur 75 ml eða meira (hámark 100 ml)
- Tvö (2) Luer-læsingartengi:
 - Einn (1) tímabundinn þvagleggur með trektarlaga opi sem tekur við Luer-læsingartengi.

- Notið eingöngu þvagleggi úr vínýl/PVC (óhúðað eða húðað með hýdrógeli), rauðu gúmmílatexi eða sílikoni til að framkvæma innrennsli ADSTILADRIN. Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum.

Fylgið almennum varúðarráðstöfunum vegna lífsýnahættu við meðhöndlun. Heilbrigðisstarfsmenn sem eru með veikt eða skert ónæmiskerfi eða þungaðir skulu ekki undirbúa, gefa eða komast í snertingu við ADSTILADRIN.

Undirbúningur

1. Að viðhafðri smitgát skal fjarlægja tappa af ADSTILADRIN hettuglasi og festa millistykki með loftloka fyrir hettuglas samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda.
2. Tengið sprautuna við millistykkið með hettuglasinu og dragið innihald hettuglassins í sprautuna. Endurtakið skref 1-2 fyrir hin þrjú (3) hettuglösin þar til 75 ml hafa verið dregnir í eina (1) eða tvær (2) sprautur. Magn í sprautunum þarf ekki að vera jafnt.
3. Fargið öllum leifum samkvæmt stöðluðum verklagsreglum stofnunarinnar (sjá Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins hér að neðan).
4. Nota skal ADSTILADRIN innan 6 klukkustunda frá því að það er dregið upp í sprautu.

Innhelling ADSTILADRIN í þvagblöðru

- Mælt er með lyfjaforgjöf með andkólínvirkum lyfjum fyrir hverja innhellingu ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN þarf að ná stofuhita áður en það er gefið.
- Áður en ADSTILADRIN er gefið sjúklingi skal setja inn einn tímabundinn þvaglegg (beint í þvagrás) með trektarlagi opi sem tekur við Luer-læsingartengi í þvagblöðru að viðhafðri smitgát.
- Notið eingöngu þvagleggi úr vínýl/PVC (óhúðað eða húðað með hýdrógeli), rauðu gúmmí latexi eða sílikoni til að framkvæma innhellingu ADSTILADRIN. Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum.
- Notið þvaglegginn til að tæma þvagblöðru sjúklingsins að fullu áður en innhelling fer fram. Ekki fjarlægja þvaglegginn.
- Tengið Luer-læsingarenda þvagleggstengisins við sprautuna sem inniheldur ADSTILADRIN og setjið mjókkandi enda tengisins í trektarop þvagleggsins.
- Framkvæmið innhellingu 75 ml af ADSTILADRIN í þvagblöðruna í gegnum þvaglegginn rólega og tryggið að allt magnið sé gefið.
- Fjarlægið þvaglegginn eftir innhellinguna.
- Haldið ADSTILADRIN í þvagblöðrunni í 1 klukkustund. Á meðan 1 klukkustundar dvalartíma stendur skal sjúklingurinn breyta um stöðu á um það bil 15 mínútna fresti, frá vinstri til hægri, á bak og á kvið, til að hámarka útsetningu yfirborðs þvagblöðrunnar. Ef sjúklingurinn fær krampa í þvagblöðru eða ótímabært þvaglát meðan á dvalartíman stendur má aðlaga eða hætta við að breyta legu sjúklingsins.
- Tæmið ADSTILADRIN úr þvagblöðrunni með þvaglegg eða sjúklingurinn má losa þvag og tæma þvagblöðruna fullkomlega eftir að 1 klukkustund er liðin.
- Losað þvag skal sótthreinsa í 15 mínútur með 2 bollum af veirueyðandi efni (t.d. heimilisklóri) áður en sturtað er niður. Segið sjúklingnum að gera þetta eftir hverja þvaglosun fyrstu 2 dagana eftir hverja meðferð.

Aðgerðir vegna útsetningar fyrir slysi

Forðast skal að komast í snertingu við nadofaragene firadenovec fyrir slysi, þar með talið snertingu við húð, augu og slímhúðir.

- Ef lyfið kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal hreinsa svæðið vandlega með sápu og vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.
- Ef lyfið kemst í snertingu við augu fyrir slysi skal skola svæðið vandlega með vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.
- Ef lyfið er gleypst fyrir slysi skal strax skola munninn og drekka mikið af vatni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og einnota efni sem hafa komist í snertingu við ADSTILADRIN skulu sett í ílát fyrir lífsýnahættuúrgang til eyðingar. Endurnýtanlegan búnað skal afmenga samkvæmt stöðluðum verklagsreglum stofnunarinnar fyrir lífsýnahættuúrgang.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2035/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi (leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi ADSTILADRIN hjá fullorðnum sjúklingum með BCG-ónæmu NMIBC með staðbundnu krabbameini með eða án totuæxlum, skal markaðsleyfishafi senda inn meginskýrslu klínískrar rannsóknar ABLE-22, yfirstandandi III. stigs slembiraðaðrar, fjölsetra opinnar rannsóknar, að meðtöldum nadofaragene firadenovec einlyfja meðferðararmi 1: i) tíðni fullkominnar svörunar (CR) við mánuð 3 (að undanskilinni endurinnleiðingu) og tímalengd þessarar svörunar; og ii) öryggisgögn.	31. mars 2029

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

ADSTILADRIN 3×10^{11} veiruagnir/ml þvagblöðrudreifa
nadofaragene firadenovec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 ml nadofaragene firadenovec dreifu í styrk sem nemur
 3×10^{11} veiruögnum/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Syn3NODA, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbit 80, hýdroxýprópýlbetadex,
natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, trometamól, súkrósi, magnesíumklóríð hexahýdrat, glýseról og
vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þvagblöðrudreifa

20 ml x 4 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins einnota
Til notkunar í þvagblöðru

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Verndið gegn ljósi. Geymið hettuglös í öskju.

Geymið við hitastig undir -60°C .

Hér að neðan er hægt að skrá eftirstandandi geymslutímabil við mismunandi geymsluskilyrði.

Dagsetning færslu á $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _ / _ / _

Ný fyrningardagsetning (þremur mánuðum eftir $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$): _ / _ / _

Eftir upphaf þíðingar:

Hitastig	Upphafsdagsetning + tími	Lokadagsetning + tími	Eftirstandandi tími

Eftir þíðingu skal heildargeymslutíminn fyrir hver skilyrði ekki fara yfir 7 daga við $2-8^{\circ}\text{C}$ og 24 klukkustundir við $20-25^{\circ}\text{C}$.

Ekki frysta aftur

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Ónotað lyf og einnota efni sem hafa komist í snertingu við ADSTILADRIN skulu sett í ílát fyrir lífsýnahættuúrgang til eyðingar

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2035/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

ADSTILADRIN 3×10^{11} veiruagnir/ml þvagblöðrudreifa
nadofaragene firadenovec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 ml nadofaragene firadenovec dreifu í styrk sem nemur
 3×10^{11} veiruögnum/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Syn3NODA, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbat 80, hýdroxýprópýlbetadex,
natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, trometamól, súkrósi, magnesíumklóríð hexahýdrat, glýseról og
vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þvagblöðrudreifa

20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins einnota
Til notkunar í þvagblöðru

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Verndið gegn ljósi. Geymið hettuglös í öskju.

Geymið við hitastig undir -60°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Ónotað lyf og einnota efni sem hafa komist í snertingu við ADSTILADRIN skulu sett í ílát fyrir lífsýnahættuúrgang til eyðingar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2035/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADSTILADRIN 3 × 10¹¹ veiruagnir/ml þvagblöðrudreifna nadofaragene firadenovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Sjáið í lok kafla 4 hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjáið kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ADSTILADRIN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADSTILADRIN
3. Hvernig nota á ADSTILADRIN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADSTILADRIN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADSTILADRIN og við hverju það er notað

ADSTILADRIN er genalyf sem inniheldur virka efnið nadofaragene firadenovec.

ADSTILADRIN er notað fyrir fullorðna til meðferðar á blöðrukrabbameini sem er ekki ífarandi í vöðva. Í krabbameini sem er ekki ífarandi í vöðva finnast krabbameinsfrumurnar í slímhúðinni innan á blöðrunni en hafa ekki dreift sér til blöðruveggssins. Það er gefið fullorðnum þar sem krabbameinið hefur ekki svarað eða hefur komið aftur eftir meðferð með Bacillus Calmette-Guérin (BCG, lausn notuð til að örva ónæmiskerfið, náttúrulega vörn líkamans, við meðferð á blöðrukrabbameini).

Virka efnið í ADSTILADRIN, nadofaragene firadenovec, byggir á veiru sem hefur verið breytt þannig að hún getur ekki dreifst um líkamann. Veiran flytur virkt afrit af geninu sem veitir fyrirmæli um framleiðslu interferón- α 2b (IFN α 2b) próteins inn í frumur á yfirborði þvagblöðrunnar. Þetta gerir blöðrunni kleift að framleiða IFN α 2b prótein sem hægir á eða stöðvar vöxt krabbameinsfrumna og hjálpar einnig við að örva ónæmiskerfið til að ráðast á þær.

2. Áður en byrjað er að nota ADSTILADRIN

EKKI má nota ADSTILADRIN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nadofaragene firadenovec eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta er á að krabbameinið versni ef skurðaðgerð til að fjarlægja alla eða hluta blöðrunnar er frestað í kjölfar meðferðar með þessu lyfi.

Ræddu við lækninn þinn áður en þú færð ADSTILADRIN ef:

- þú ert ónæmisbældur eða með ónæmisgalla (þegar hæfni ónæmiskerfisins til að berjast gegn sýkingum er skert). Læknirinn mun meta hvort þú átt að fá ADSTILADRIN.

- þú ert með þvagvegasýkingu. Segðu læknum ef þú ert með merki um sýkingu eða bólgu í blöðrunni eða nýrunum fyrir eða á meðan meðferð með ADSTILADRIN stendur yfir, þar með talið:

- skýjað eða blóðugt þvag;
- verkur eða sviðatilfinning við að losa þvag;
- hiti
- þrýstingur eða krampar í neðri hluta kviðar eða baki
- sterk þörf til að losa þvag oft, jafnvel strax eftir að þvagblaðran hefur verið tæmd.

Ef þú greinist með þvagvegasýkingu á meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur, mun læknirinn gera hlé á meðferðinni þar til þú hefur lokið meðferð með sýklalyfjum og þvagvegasýkingin er læknuð.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) ræddu þá við lækinn áður en þú færð ADSTILADRIN.

Eftir að þú hefur fengið ADSTILADRIN:

- skaltu fyrstu 2 dagana eftir að þér hefur verið gefið ADSTILADRIN, bæta tveimur bollum af heimilisklór (t.d. 5% natríumhýpóklórít) í skálina á salerninu áður en þú losar þvag. Eftir að þú hefur losað þvag, bíddu í 15 mínútur áður en þú sturtar niður. Gættu þess að þvo hendur eftir notkun salernis. Þetta er vegna fræðilegrar hættu á að virkt efni ADSTILADRIN skiljast tímabundið út með þvagi.
- þú mátt ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.

Börn og unglingar

Notkun ADSTILADRIN hjá börnum eða unglungum yngri en 18 ára hefur ekki verið rannsökuð þar sem sjúkdómurinn sem um ræðir kemur eingöngu fram hjá fullorðnum.

Notkun annarra lyfja samhliða ADSTILADRIN

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en ADSTILADRIN er notað.

Meðganga

ADSTILADRIN er ekki ráðlagt ef um þungun er að ræða eða ef þú ert kona sem getur orðið þunguð og notar ekki árangursríka getnaðarvörn. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ADSTILADRIN hjá þunguðum konum. Ekki er vitað hvort ADSTILADRIN sé öruggt til notkunar á meðgöngu eða geti valdið skaða á ófæddu barni.

Ef þú getur orðið þunguð, skaltu nota árangursríka (tvíþætta, þ.e. nota tvær getnaðarvarnaraðferðir saman, yfirleitt aðferð með hindrun eins og smokka samtímis hormónagetnaðarvörn) getnaðarvörn á meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur og í 6 mánuði eftir að þú hefur fengið síðasta skammt. Læknirinn mun athuga hvort þú sért þunguð áður en þú færð ADSTILADRIN.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ADSTILADRIN berist í brjóstamjólk. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að halda áfram brjóstgjöf á meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur.

Karlmenn

Notaðu árangursríka hindrunargetnaðarvörn á meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur og í 3 mánuði eftir að þú hefur fengið síðasta skammt. Einnig skaltu ekki gefa sæði meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur og í 3 mánuði eftir að þú hefur fengið síðasta skammt.

Makar

Makar skulu forðast snertingu við sæði á meðan á meðferð með ADSTILADRIN stendur og í 3 mánuði eftir að þú hefur fengið síðasta skammt. Þetta er til að koma í veg fyrir að maki þinn komist í snertingu við veiruna.

Ef maki þinn er kona sem getur orðið þunguð á hún að nota árangursríka (tvíþætta) getnaðarvörn á meðan þú ert í meðferð með ADSTILADRIN og í 6 mánuði eftir að þú hefur fengið síðasta skammt. Þetta er til að koma í veg fyrir fræðilega hættu á því að fósturfrumur verði útsettar fyrir veirunni.

Ræddu við lækinn hvaða getnaðarvarnaraðferðir henta þér.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að ADSTILADRIN hafi áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar.

ADSTILADRIN inniheldur pólýsorbat 80

ADSTILADRIN inniheldur hjálparefni sem kallast pólýsorbat 80. Pólýsorbat getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á ADSTILADRIN

Meðferð með ADSTILADRIN fer fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af umsjón sjúklinga með blöðrukraumbæin sem er ekki ífarandi í vöðva.

Meðferð með ADSTILADRIN er gefin með skammti upp á 3×10^{11} veiruagnir/ml með magni sem nemur 75 ml sett inn í blöðruna. Þér verður veitt þessi meðferð á þriggja mánaða fresti þar til þú svarar ekki lengur meðferðinni eða ef þú getur ekki lengur þolað meðferðina.

Áður en þú færð ADSTILADRIN

Læknirinn gæti gefið þér annað lyf (svokallað andkólinvirk lyf) áður en þú færð ADSTILADRIN. Þetta lyf er gefið til að draga úr mögulegri ertingu í þvagblöðru og til að koma í veg fyrir að þú losir þvag þegar ADSTILADRIN er gefið. Takið þetta lyf samkvæmt leiðbeiningum læknisins.

Hvernig ADSTILADRIN er gefið

- Þvagleggur (sveigjanlegt rör) verður settur í þvagblöðruna til að tæma hana af þvagi.
- ADSTILADRIN verður gefið hægt inn í þvagblöðruna í gegnum þvaglegginn, sem verður fjarlægður eftir að allt lyfið hefur verið gefið.
- ADSTILADRIN verður látið vera í þvagblöðrunni í 1 klukkustund og læknirinn gæti beðið þig um að skipta um stellingu frá vinstri til hægri og frá bakinu yfir á magann. Þetta er gert til að tryggja að ADSTILADRIN nái yfir allt yfirborð þvagblöðrunnar.
- Ef þú færð krampa í þvagblöðruna eða losar þvag á meðan á ferlinu stendur, gæti læknirinn beðið þig um að skipta um stellingu.
- Eftir 1 klukkustund mun læknirinn tæma þvagblöðruna með þvaglegg eða þú gætir verið beðinn um að losa þvag.

Ef þér er gefið meira af ADSTILADRIN en þú ættir að fá

Þar sem þetta lyf er gefið þér af lækni er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef það gerist mun læknirinn meðhöndla einkenni eftir þörfum.

Ef þú missir af tíma til að fá ADSTILADRIN

- Hafðu tafarlaust samband við lækinn til að fá nýjan tíma.
- Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki af skammti af þessu lyfi.

Ef þú hættir að fá ADSTILADRIN

Ef þú hættir meðferðinni gæti það stöðvað áhrif lyfsins. Hættu ekki meðferð með ADSTILADRIN nema þú hafir rætt það við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun ADSTILADRIN:

Í klínískri rannsókn hefur yfirlið (algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) verið tilkynnt sem alvarleg aukaverkun. Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar ef þú finnur fyrir yfirliði.

Mjög algengt (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Vökvi lekur frá þeim stað þar sem lyfið var gefið (útferð á innhellingarstað)
- Þreyta
- Hiti
- Hrollur
- Ósjálfráður samdráttur blöðruvöðvans (blöðrukrampi)
- Skyndileg þörf til að losa þvag (bráð þvaglátsþörf)
- Blóð í þvagi (blóðmiga)
- Sársauki við þvaglát (þvaglátatregða)
- Verkur í þeim líkamshlutum sem safna og losa þvag (verkur í neðri þvagvegi)
- Óeðlilega tíð þvaglát
- Niðurgangur
- Verkur í kvið
- Höfuðverkur
- Sýking í þeim líkamshlutum sem safna og losa þvag (þvagvegásýking)

Algengar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkur
- Flensulík veikindi
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Lyfjaþol
- Skortur á stjórn á losun þvags (þvagleki)
- Þörf á að losa þvag á nóttunni (næturmiga)
- Vangeta til að tæma þvagblöðruna að fullu (þvagteppa)
- Blæðing í þeim líkamshlutum sem safna og losa þvag (blæðing í þvagvegi)
- Óeðlileg lykt af þvagi
- Bólga í þvagblöðru sem getur valdið verk og óþægindum við þvaglát (blöðrubólga án sýkingar)
- Ógleði
- Uppköst
- Skyndileg þörf til að hafa hægðir (aðkallandi hægðalosunarþörf)
- Verkur í maga og þörmum (maga- og garnaverkur)
- Svimi
- Yfirlið
- Tilfinningar eins og dofi, náladofi eða stingir (náladofi)
- Vöðvaverkur
- Liðverkur
- Verkur í fingrum, tàm, fótum, höndum (verkur í útlím)
- Slappleiki í vöðvum
- Stírðleiki í vöðvum, beinum og liðum
- Svitaköst að næturlagi

- Of mikil svitamyndun (ofsvitnun)
- Ofnæmisbólga í húð (ofnæmishúðbólga)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hitakóf
- Of mikið þvag (þvagútfallshækkun)
- Minnkuð matarlyst
- Lágt magn blóðflagna, hlutar sem hjálpa blóðinu að storkna (blóðflagnafæð)
- Lágt magn daufkyrninga, tegundar hvítfrumna sem berjast gegn sýkingu (daufkyrningafæð)
- Óróleiki
- Skapa-og leggangaóþægindi

Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir öðrum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem útlistað er í [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADSTILADRIN

Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki sem mun undirbúa og gefa lyfið.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglass og á öskju eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Verjið hettuglösinn fyrir ljósi. Geymið hettuglös í ytri öskju.

Áður en þíðingarferli hettuglass er hafið

- Geymið við hitastig undir -60°C .
- Má geyma við $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ í að hámarki þrjú mánuði. Þegar lyfið er geymt við $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ skal skrá dagsetninguna þegar lyfið er sett í geymslu við þann hita. Að auki skal dagsetningin þegar farga á ónotuðu lyfi að vera skráð á öskjuna. Þrjú mánuðir skulu vera milli þessara dagsetninga án þess að farið sé yfir upprunalega fyrningardagsetningu. Þessi förgunardagsetning kemur í stað upprunalegrar fyrningardagsetningar.

Frá því að þíðingarferli hettuglass er hafið:

- Geymið í kæli við $2-8^{\circ}\text{C}$ í samtals 7 daga (þar með talinn þíðingartími), og/eða
- Geymið við stofuhita í að hámarki 24 klukkustundir (þar með talinn þíðingartími).

Stöðugleiki eftir að tekið hefur verið úr hettuglasi

Ef ekki er hægt að gefa dreifuna fljótlega eftir að hún hefur verið tekin úr hettuglasinu má geyma lausnina í sprautum í allt að 6 klukkustundir við stofuhita ($20-25^{\circ}\text{C}$), varðar fyrir ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema opnunaraðferð útiloki hættu á örverumengun, skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Nánari upplýsingar um þíðingu má finna í upplýsingum fyrir heilbrigðisstarfsfólk aftast í þessum fylgiseðli.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Einnota efni sem hafa komist í snertingu við ADSTILADRIN skulu sett í ílát fyrir lífssýnahættuúrgang til eyðingar. Endurnýtanlegan búnað má afmenga samkvæmt stöðluðum verklagsreglum stofnunarinnar. Þessar ráðstafanir hjálpa til við að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADSTILADRIN inniheldur

- Virka efnið er nadofaragene firadenovec. Hvert hettuglas inniheldur 20 ml dreifu í styrk sem nemur 3×10^{11} veiruögnum/ml.
- Önnur hjálparefni eru Syn3NODA, sítrónusýra einhýdrat (til að stilla sýrustig) (E 330), natriumsítrat (til að stilla sýrustig) (E 331), pólýsorbit 80 (E 433) (sjá kafla 2 „ADSTILADRIN inniheldur pólýsorbit 80“), hýdroxýprópýlbetadex (E 459), natriumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat (til að stilla sýrustig) (E 339), trometamól (til að stilla sýrustig), súkrósi, magnesíumklóríð hexahýdrat (E 511), glýseról (E 422) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti ADSTILADRIN og pakkningastærðir

ADSTILADRIN er þvagblöðrudreifa. Þegar ADSTILADRIN hefur verið þítt er það mjólkurlituð, litlaus dreifa.

Hettuglösín eru einnota, gegnsæ glerhettuglös af gerð 1 með bromóbútýl gúmmítappa sem er lokað með innsigli sem sýnir hvort átt hefur verið við það.

ADSTILADRIN er afhent í öskju sem inniheldur fjögur (4) 20 ml einnota hettuglös.

Markaðsleyfishafi

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmörk

Framleiðandi

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

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**Malta**

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir notkun.

Heilbrigðisstarfsmenn með veikt eða skert ónæmiskerfi og þungaðir heilbrigðisstarfsmenn

Heilbrigðisstarfsmenn sem eru með veikt eða skert ónæmiskerfi eða þungaðir skulu hvorki undirbúa, gefa né komast í snertingu við ADSTILADRIN vegna fræðilegrar hættu á adenóveirusýkingu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.

- Allan leka á ADSTILADRIN skal meðhöndla með veirueyðandi efni (svo sem 5% natríumhýpóklóríti eða vetnisperoxíðsótthreinsiefni) í 30 mínútur. Sótthreinsiefni skal vera til staðar á undirbúningssvæði og í sjúklingaherbergi ef leki verður.
- Nota skal persónuhlífar (þar á meðal hanska, hlífðargleraugu, svuntu eða hlífðarfátanð) við meðhöndlun eða gjöf ADSTILADRIN.

Þíðing og þíðingartími

Við þíðingu við stofuhita:

Frosin ADSTILADRIN hettuglös þiðna á um það bil 3-5 klukkustundum utan pappahólfsins þegar þau eru sett í stofuhita (20-25°C) (8-10 klukkustundir inni í pappahólfinu). Verjið hettuglösina fyrir ljósi, jafnvel þótt þau séu þídd utan pappahólfsins.

Við þíðingu í kæli:

Frosin ADSTILADRIN hettuglös þiðna á um það bil 4-5 klukkustundum utan pappahólfsins þegar þau eru sett í kæli (2-8°C) (11-13 klukkustundir inni í pappahólfinu). Sá tími sem tekur að koma þíddu ADSTILADRIN upp að stofuhita er um það bil 2 klukkustundir og 30 mínútur utan pappahólfsins (6 klukkustundir inni í pappahólfinu).

Ekki útsetja hettuglösina fyrir hærri hita.

Öll fjögur hettuglösina skulu skoðuð með tilliti til sýnilegra agna og litabreytinga. Dreifan er tær til örllítið mjólkurlitnað og getur innihaldið mjólkurlitaða flekki. Ekki skal nota ef sjáanlegar agnir eða litabreytingar eru til staðar. Blandið varlega. Ekki hrista.

Þegar þíðing hefst (við 2-8°C og/eða við stofuhita) skal skrá dagsetningu og tíma þegar lyfið er sett í og tekið úr tilgreindum geymsluaðstæðum á öskjuna. Þegar lyfið er tekið úr geymslu skal skrá þann tíma sem eftir er við tilgreindar geymsluaðstæður á öskjuna.

Hlutir sem þarf fyrir innhellingu

- Fjögur (4) þídd hettuglös af ADSTILADRIN
- Fjögur (4) millistykki með loftloka fyrir hettuglös (20 mm) sem henta fyrir 30R hettuglas
- Tvær (2) staðlaðar 50 eða 60 ml pólýprópýlen Luer-læsingarsprautur eða ein (1) Luer-læsingarsprauta sem tekur 75 ml eða meira (hámark 100 ml)
- Tvö (2) Luer-læsingartengi:
 - Einn (1) innliggjandi eða tímabundinn þvagleggur með trektarlaga opi sem tekur við Luer-læsingartengi.
 - Notið eingöngu þvagleggi úr vínýl/PVC (óhúðað eða húðað með hýdrógeli), rauðu gúmmílatexi eða sílikoni til að framkvæma innrennsli ADSTILADRIN. Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum.

Undirbúningur

1. Að viðhafðri smitgát skal fjarlægja tappa af ADSTILADRIN hettuglasi og festa millistykki með loftloka samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda.
2. Tengid sprautuna við millistykkið með hettuglasinu og dragid innihald hettuglassins í sprautuna. Endurtakið skref 1-2 fyrir hin þrjú (3) hettuglösin þar til 75 ml hafa verið dregnir í eina (1) eða tvær (2) sprautur. Magn í sprautunum þarf ekki að vera jafnt.
3. Fargid öllum leifum samkvæmt almennum varúðarráðstöfunum.
4. Nota skal ADSTILADRIN innan 6 klukkustunda frá því að það er dregid upp í sprautu.

Innhelling ADSTILADRIN í þvagblöðru

- Mælt er með lyfjaforgjöf með andkólinvirkum lyfjum fyrir hverja innhellingu ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN þarf að ná stofuhita áður en það er gefið.
- Áður en ADSTILADRIN er gefið sjúklingi skal setja inn einn tímabundinn þvaglegg (beint í þvagrás) með trektarlaga opi sem tekur við Luer-læsingartengi.
- Notið eingöngu þvagleggi úr vínýl/PVC (óhúðað eða húðað með hýdrógeli), rauðu gúmmílatexi eða sílikoni til að framkvæma innhellingu ADSTILADRIN. Ekki skal nota þvagleggi sem eru húðaðir eða ívafnir með silfri eða sýklalyfjum.
- Notið þvaglegginn til að tæma þvagblöðru sjúklingsins að fullu áður en innhelling ADSTILADRIN fer fram. Ekki fjarlægja þvaglegginn.
- Tengid Luer-læsingarenda þvagleggstengisins við sprautuna sem inniheldur ADSTILADRIN og setjid mjókkandi enda tengisins í trektarop þvagleggsins.
- Framkvæmið innhellingu 75 ml af ADSTILADRIN í þvagblöðruna í gegnum þvaglegginn rólega og tryggið að allt magnið sé gefið.
- Eftir innrennsli skal fjarlægja þvaglegginn.
- ADSTILADRIN skal haldið í þvagblöðrunni í 1 klukkustund. Á meðan 1 klukkustundar dvalartíma stendur skal sjúklingurinn breyta um stöðu á um það bil 15 mínútna fresti, frá vinstri til hægri, á bak og á kvið, til að hámarka útsetningu yfirborðs þvagblöðrunnar. Ef sjúklingurinn fær krampa í þvagblöðru eða ótímabært þvaglát meðan á dvalartíman stendur má aðlaga eða hætta við að breyta legu sjúklingsins.
- Tæma skal ADSTILADRIN úr þvagblöðru sem hluta af reglubundinni tæmingu þvagblöðru, eða sjúklingurinn má hafa þvaglát og tæma þvagblöðruna fullkomlega eftir að 1 klukkustund er liðin.
- Losað þvag skal sótthreinsa í 15 mínútur með tveimur bollum af veirueyðandi efni áður en sturtað er niður; þetta skal gera fyrstu 2 dagana eftir hverja meðferð.

Aðgerðir vegna útsetningar fyrir slysi

Forðast skal að komast í snertingu við nadofaragene firadenovec fyrir slysi, þar með talið snertingu við húð, augu og slímhúðir.

- Ef lyfið kemst í snertingu við húð fyrir slysi skal hreinsa svæðið vandlega með sápu og vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.
- Ef lyfið kemst í snertingu við augu fyrir slysi skal skola svæðið vandlega með vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.
- Ef lyfið er glept fyrir slysi skal strax skola munninn og drekka mikið af vatni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og einnota efni sem hafa komist í snertingu við ADSTILADRIN skulu sett í ílát fyrir lífsýnahættuúrgang til eyðingar. Endurnýtanlegan búnað skal afmenga samkvæmt stöðluðum verklagsreglum stofnunarinnar fyrir lífsýnahættuúrgang.

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKADSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).