

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADSTILADRIN 3×10^{11} particelle virali/mL sospensione endovesicale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Nadofaragene firadenovec è un medicinale di terapia genica che incorpora il gene per l'espressione della proteina interferone- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) umana nelle cellule della vescica. Si tratta di un vettore adenovirale di tipo 5 ricombinante, non replicante, contenente il cDNA del transgene IFN $\alpha 2b$ sotto il controllo del promotore precoce immediato (immediate-early, IE) del citomegalovirus.

Nadofaragene firadenovec è prodotto in cellule renali embrionali umane mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino contiene 20 mL di sospensione di nadofaragene firadenovec con una concentrazione di 3×10^{11} particelle virali (vp)/mL.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 9,6 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione endovesicale.

Sospensione opalescente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADSTILADRIN è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della vescica non muscolo-invasivo (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) non responsivo al bacillo di Calmette-Guérin (BCG) con carcinoma in situ (CIS) con o senza tumori papillari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato in centri clinici sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con NMIBC.

Posologia

La dose raccomandata di ADSTILADRIN è di 75 mL a una concentrazione di 3×10^{11} particelle virali (vp)/mL, somministrata per instillazione endovescicale ogni tre (3) mesi.

La durata massima del trattamento deve essere determinata sulla base della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente. La risposta deve essere rivalutata prima di ogni instillazione e la somministrazione del medicinale deve essere discontinuata in caso di recidiva di alto grado (HG) o tossicità inaccettabile.

Pretrattamento con anticolinergici

È raccomandata la premedicazione con una singola dose di un medicinale anticolinergico prima di ogni instillazione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato un adeguamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione epatica o renale

La sicurezza e l'efficacia di ADSTILADRIN non sono state stabilite in pazienti con compromissione epatica o renale. Non è raccomandato un adeguamento della dose in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ADSTILADRIN nella popolazione pediatrica per l'indicazione del trattamento dell'NMIBC non responsivo al BCG con CIS con o senza tumori papillari.

Modo di somministrazione

ADSTILADRIN è solo per instillazione endovescicale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

ADSTILADRIN deve essere scongelato e preparato per l'instillazione endovescicale prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Instillazione endovescicale

- Inserire nella vescica un catetere urinario dritto o intermittente con apertura a imbuto prossimale in grado di accogliere l'adattatore Luer lock in condizioni asettiche. Per l'instillazione di ADSTILADRIN, utilizzare esclusivamente cateteri realizzati in vinile/PVC (non rivestiti o rivestiti con idrogel), lattice di gomma rosso o silicone. Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici.
- Utilizzare il catetere per svuotare completamente la vescica prima dell'instillazione. Non rimuovere il catetere, che deve essere lasciato in posizione per l'instillazione del medicinale.
- Collegare l'estremità Luer lock dell'adattatore del catetere alla siringa contenente ADSTILADRIN e inserire l'estremità affusolata dell'adattatore del catetere nell'apertura a imbuto del catetere.
- Instillare 75 mL di ADSTILADRIN lentamente nella vescica attraverso il catetere, assicurando la somministrazione completa del volume.
- Rimuovere il catetere dopo l'instillazione.
- Mantenere ADSTILADRIN nella vescica per 1 ora. Durante il tempo di permanenza di 1 ora, riposizionare il paziente da sinistra a destra, da supino a prono, per massimizzare l'esposizione della superficie della vescica. Riposizionare il paziente circa ogni 15 minuti. Se durante il tempo di permanenza il paziente manifesta crampi vescicali o minzione precoce, è possibile modificare o interrompere la rotazione del paziente.

- Eliminare ADSTILADRIN dalla vescica tramite catetere urinario, oppure il paziente può urinare e svuotare completamente la vescica dopo 1 ora.
- Trattare l'urina espulsa per 15 minuti con 2 bicchieri di agente virucida (ad esempio, candeggina per uso domestico) prima di azionare lo scarico del WC. Istruire il paziente a eseguire questa procedura dopo ogni minzione per i primi 2 giorni dopo ogni trattamento (vedere anche paragrafo 4.4.).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Rischio di cancro della vescica muscolo-invasivo e metastatico in caso di cistectomia ritardata

Ritardare la cistectomia nei pazienti con CIS non responsivo al BCG con o senza tumori papillari, può portare allo sviluppo di cancro della vescica muscolo-invasivo o metastatico.

Dei 107 pazienti con CIS trattati con ADSTILADRIN nello Studio CS-003, il 7,5% (n = 8) ha mostrato progressione a cancro della vescica muscolo-invasivo (pT2 o superiore) e/o con metastasi linfonodali (pN+). Quattro pazienti hanno manifestato progressione durante il trattamento al momento della prima recidiva con un tempo mediano dalla prima dose alla progressione di 686 giorni (intervallo: 76-1178). Nei restanti quattro pazienti era stato osservato uno stadio della malattia più avanzato al momento della cistectomia con un tempo mediano dalla persistenza o recidiva del CIS alla cistectomia di 235 giorni (intervallo: 64-335).

Nel caso in cui i pazienti con CIS idonei per la cistectomia non abbiano una risposta completa al trattamento dopo 3 mesi o in caso di recidiva del CIS, deve essere considerata la cistectomia. Il rischio di sviluppare cancro della vescica muscolo-invasivo o metastatico aumenta quanto più si ritarda la cistectomia in presenza di CIS persistente.

Infezione delle vie urinarie

L'infezione delle vie urinarie deve essere esclusa prima di ogni instillazione nella vescica (l'infiammazione della mucosa vescicale può aumentare il rischio di disseminazione ematologica di ADSTILADRIN). Se durante la terapia viene diagnosticata un'infezione delle vie urinarie, la terapia deve essere sospesa fino a quando il paziente non è asintomatico ed il trattamento con antibiotici non è stato completato.

Operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza e in stato di gravidanza

Gli operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza o in stato di gravidanza non devono preparare, somministrare o entrare in contatto con ADSTILADRIN a causa del rischio teorico di infezione da adenovirus (vedere paragrafo 6.6).

Pazienti immunocompromessi

I pazienti immunocompromessi, inclusi quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva, non devono entrare in contatto con ADSTILADRIN a causa del rischio teorico di infezione da adenovirus.

Diffusione del vettore

I pazienti devono essere istruiti ad aggiungere due bicchieri di agente virucida (ad esempio, candeggina per uso domestico come ipoclorito di sodio al 5%) nel WC prima della minzione e di attendere 15 minuti prima di azionare lo scarico del WC. Questa procedura deve essere eseguita per i primi 2 giorni dopo ogni trattamento. I pazienti devono essere istruiti a lavarsi le mani dopo essere andati in bagno.

Lesione e contaminazione delle vie urinarie

A causa della via di somministrazione endovesicale, occorre prestare cautela per evitare di lesionare le vie urinarie o introdurre contaminanti nel sistema urinario.

Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose al fine di evitare l'esposizione delle partner sessuali al virus (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace (doppio) durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose al fine di evitare il rischio teorico di esposizione delle cellule fetali al virus (vedere paragrafo 4.6).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con ADSTILADRIN non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Pretrattamento con anticolinergici

È raccomandata la premedicazione con una singola dose di un medicinale anticolinergico prima di ogni instillazione (se non controindicata) al fine di ridurre la potenziale irritazione vescicale e di prevenire lo svuotamento precoce della vescica.

Eccipiente con effetti noti

ADSTILADRIN contiene polisorbato 80, che può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con ADSTILADRIN è necessario verificare lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace (doppio) durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo protettivo di barriera durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nadofaragene firadenovec in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ADSTILADRIN non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con nadofaragene firadenovec.

Allattamento

Non è noto se nadofaragene firadenovec sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ADSTILADRIN tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di nadofaragene firadenovec sulla fertilità e non sono stati condotti studi preclinici (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ADSTILADRIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state segni e sintomi a carico del tratto urinario inferiore correlati alla procedura di instillazione endovescicale, secrezione in sede di instillazione (33,1 %), spasmo vescicale (19,7 %), urgenza della minzione (18,5 %), ematuria (16,6 %), disuria (15,9 %), infezione delle vie urinarie (14,6 %), dolore alle vie urinarie inferiori (10,8 %) e pollachiuria (9,6 %). Inoltre, anche altre reazioni avverse quali stanchezza (23,6 %), piressia (15,9 %), brividi (15,3 %), cefalea (15,3 %) e diarrea (10,8 %) sono state segnalate con frequenza comune.

Le reazioni avverse severe più comuni secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE grado ≥ 3) sono state urgenza della minzione (1,3 %), sincope (0,6 %), ipertensione (0,6 %), spasmo vescicale (0,6 %) e incontinenza urinaria (0,6 %).

La reazione avversa grave più comune è stata la sincope (0,6 %).

La frequenza di interruzione del trattamento dovuta a reazioni avverse è stata dell'1,3 %. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state secrezione in sede di instillazione (0,6 %) e spasmo vescicale (0,6 %).

La frequenza di sospensione della dose dovuta a reazioni avverse è stata del 34,4 %. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione della dose sono state secrezione in sede di instillazione (24,2 %), urgenza della minzione (8,3 %), spasmo vescicale (8,3 %) e incontinenza urinaria (2,5 %).

Tabella delle reazioni avverse

Nello studio registrativo a braccio singolo CS-003, 157 pazienti sono stati esposti ad ADSTILADRIN. La Tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate nei pazienti con NMIBC non responsivo al BCG. Se non diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze di eventi avversi di ogni causa individuati nei 157 pazienti esposti a nadofaragene firadenovec per una durata

mediana del trattamento di 3,4 mesi nello studio clinico CS-003. Le frequenze delle reazioni avverse nello studio clinico CS-003 si basano sulle frequenze di eventi avversi di ogni causa, in cui una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere cause diverse dal farmaco, quali ad esempio la malattia, la procedura di instillazione, altri trattamenti farmacologici o cause non correlate.

Le reazioni avverse sono ordinate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA e categoria di frequenza. Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia, Neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sincope, Capogiro, Parestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, Vampata di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, Dolore addominale ¹
	Comune	Nausea, Vomito, Urgenza di evacuazione, Dolore gastrointestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sudorazioni notturne, Iperidrosi, Dermatite allergica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, Artralgia, Dolore a un arto, Debolezza muscolare, Rigidità muscoloscheletrica
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Spasmo vescicale, Urgenza della minzione, Ematuria ² , Disuria, Dolore alle vie urinarie inferiori ³ , Pollachiuria
	Comune	Incontinenza urinaria ⁴ Nicturia, Ritenzione di urina, Emorragia delle vie urinarie, Odore urinario anormale, Cistite non infettiva

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Fastidio vulvovaginale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Secrezione in sede di instillazione, Stanchezza ⁵ , Piressia, Brividi
	Comune	Dolore, Malattia simil-influenzale, Malessere, Intolleranza a farmaco
Esami diagnostici	Comune	Produzione di urina aumentata

1 Include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e fastidio addominale

2 Include ematuria e presenza di sangue nell'urina

3 Include dolore vescicale, dolore dell'uretra, fastidio alla vescica e irritazione vescicale

4 Include incontinenza urinaria e incontinenza da urgenza

5 Include stanchezza e astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sincope (0,6%) è stata segnalata come reazione avversa, con un tempo di insorgenza dal trattamento di 4 giorni. Una caduta causata da perdita di coscienza ha provocato lesioni che hanno richiesto assistenza medica urgente. La sincope si è risolta 3 giorni dopo l'insorgenza e non si è ripresentata con i trattamenti successivi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è stata esperienza di sovradosaggio con ADSTILADRIN negli studi clinici. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato rispetto a segni o sintomi di reazioni avverse e trattato sintomaticamente, devono inoltre essere istituite misure di supporto, se richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici. Terapia cellulare e genica antineoplastica. Codice ATC: L01XL10.

Meccanismo d'azione

ADSTILADRIN è una terapia genica basata su vettore adenovirale di tipo 5 ricombinante non replicante contenente il transgene IFN α 2b umano. La somministrazione endovesicale di ADSTILADRIN determina l'ingresso delle particelle virali nelle cellule tumorali e nell'urotelio che costituisce la superficie luminale della vescica, portando all'espressione della proteina IFN α 2b da parte di tali cellule. Nelle cellule trasdotte, il DNA virale non si integra nel genoma. Il trattamento con nadofaragene firadenovec ha dimostrato effetti antitumorali nei topi con xenotrapianti di cellule tumorali della vescica.

Effetti farmacodinamici

Il marcatore farmacodinamico IFN α 2b era presente nell'urina di tutti i pazienti arruolati negli studi di fase 1 e 2, eccetto per due pazienti trattati con il livello di dose più basso nello studio di fase 1 (3×10^9 vp/mL). La proteina IFN α 2b è stata rilevata nelle urine fino al Giorno 12 dopo somministrazione della dose.

Livelli quantificabili di proteina IFN α 2b sono stati rilevati nel siero di un sottogruppo di pazienti (4 su 17), nello studio di fase 1. Il livello di esposizione è stato basso e transitorio con una durata massima di 96 ore di esposizione dopo somministrazione della dose. Nello studio di fase 2, 12 pazienti su 40 avevano livelli misurabili di proteina IFN α 2b nel siero al giorno 2 del mese 1, e 2 pazienti su 40 fino al giorno 12.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ADSTILADRIN sono state valutate nello Studio CS-003 (NCT02773849), uno studio registrativo multicentrico, in aperto, a braccio singolo, in 157 pazienti con NMIBC di alto grado (HG) non responsivo al BCG. Lo studio ha incluso 107 pazienti con carcinoma in situ (CIS) con o senza tumori Ta o T1 HG (CIS \pm Ta/T1) concomitanti e 103 di tali pazienti sono stati valutati per l'efficacia.

L'NMIBC ad alto rischio non responsivo al BCG era definito come malattia persistente dopo un'adeguata terapia con BCG, recidiva della malattia dopo uno stato iniziale libero da tumore successivamente ad un'adeguata terapia con BCG o malattia T1 dopo un singolo ciclo di induzione di BCG. La terapia con BCG adeguata è stata definita come la somministrazione di almeno cinque delle sei dosi di un ciclo di induzione iniziale più una delle seguenti opzioni: almeno due delle tre dosi di terapia di mantenimento oppure almeno due delle sei dosi di un secondo ciclo di induzione. Prima del trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti a resezione transuretrale del tumore della vescica (TURBT) per l'asportazione di tutta la malattia resecabile (componenti Ta e T1). Il CIS residuo (componenti Tis) non trattabile con resezione completa era consentito. Lo studio ha escluso i pazienti con carcinoma uroteliale extra-vescicale (ossia uretra, uretere o pelvi renale), muscolo-invasivo (T2-T4) o metastatico.

L'obiettivo primario era la valutazione del tasso di risposta completa (CR) (definita dai risultati negativi per la cistoscopia, con TURBT/biopsie se pertinente e citologia urinaria). L'obiettivo secondario era la valutazione della durata della CR.

Lo stato della malattia è stato valutato ogni 3 mesi mediante cistoscopia, citologia e biopsie quando clinicamente indicato. Biopsie della vescica sono state eseguite in modo mandatorio nei pazienti che mantenevano la risposta al Mese 12.

I pazienti hanno ricevuto il trattamento con ADSTILADRIN (instillazione endovescicale di 75 mL con 3×10^{11} particelle virali/mL, vedere paragrafo 4.2) ogni tre mesi per 12 mesi in assenza di recidiva HG. Tutti i pazienti hanno avuto la possibilità di continuare il trattamento con ADSTILADRIN in assenza di recidiva HG e sono stati seguiti rispetto agli aspetti di sicurezza, a prescindere dalla continuazione del trattamento, per un massimo di 5 anni dalla prima dose.

Le caratteristiche della popolazione dello studio con CIS valutabile per l'efficacia (n = 103) erano un'età mediana di 71 anni (intervallo da 44 a 89 anni), con il 76,7% dei pazienti di età superiore a 65 anni. L'88,3% dei pazienti era di sesso maschile e l'11,7% di sesso femminile. Il modello di tumore al momento dell'entrata nello studio era CIS con T1 (4,9%), CIS con Ta di alto grado (18,4%) e solo CIS (76,7%). Il numero mediano di precedenti instillazioni di BCG era 12 (intervallo da 8 a 18).

ADSTILADRIN ha soddisfatto l'endpoint primario di risposta completa al Mese 3 nei pazienti con CIS \pm Ta/T1.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia dello Studio CS-003

Misura di esito di efficacia	ADSTILADRIN (n = 103)
Tasso di risposta completa^a al Mese 3, % (n)	53,4% (55)
(IC al 95%)	(43,3; 63,3)
Durata della risposta^b	-
Mediana in mesi ^c (intervallo)	9,7 (3; 61)
% (n) con durata ≥ 12 mesi ^d	45,5% (25)

^a La CR è stata conseguita quando la citologia urinaria era negativa e non erano visualizzabili lesioni alla cistoscopia e/o quando le biopsie della vescica (se eseguite) erano negative.

^b Sulla base dei 55 pazienti che hanno conseguito una risposta completa.

^c Riflette il periodo dal momento del conseguimento della risposta completa.

^d Valore nominale per la visita di valutazione dell'efficacia dal momento della prima instillazione di ADSTILADRIN.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADSTILADRIN in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie maligne della vescica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agencia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica al DNA derivato dal vettore non era rilevabile nei pazienti negli studi di fase 1 e 2, eccetto per 1 paziente su 40 nello studio di fase 2.

Il DNA specifico del vettore era presente nelle urine della maggior parte dei pazienti arruolati nello studio di fase 1 e in tutti i pazienti arruolati nello studio di fase 2. La presenza era correlata al livello di dose. Il DNA specifico del vettore è persistito per almeno 14 giorni nello studio di fase 1 e per almeno 12 giorni nello studio di fase 2. 3 pazienti su 23 (13%) arruolati nello studio di fase 2 erano positivi per il DNA specifico del vettore prima della seconda dose.

L'eccipiente Syn3NODA migliora l'efficienza di ingresso dell'adenovirus nelle cellule uroteliali.

L'esposizione sistemica a Syn3NODA è stata valutata nello studio di fase 1 ed è risultata transitoria con un tempo di eliminazione medio $t_{1/2}$ di 8,4 ore senza evidenza di ritenzione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità a dosi ripetute condotto nelle scimmie, nadofaragene firadenovec per via endovesicale ha causato infiammazione delle vie urinarie da lieve a moderata, incluse infiammazione cronica della tonaca muscolare, ulcerazione e alterazioni dei tessuti (iperplasia uroteliale e vacuolizzazione citoplasmatica) dopo la prima e la seconda dose. Dopo un periodo di recupero di 2 mesi successivo alla seconda dose, è stata osservata una risoluzione parziale, con minima infiammazione uroteliale e fibrosi residua nella lamina propria della vescica in alcuni animali.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con nadofaragene firadenovec.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione con nadofaragene firadenovec.

L'eccipiente Syn3NODA si è distribuito nell'ovaio e nell'utero in femmine di ratto e nei testicoli e nella prostata di maschi di coniglio, dopo la somministrazione endovesicale. Nadofaragene

firadenovec si è distribuito nell'ovaio di femmine di scimmia e nei testicoli di maschi di scimmia dopo la somministrazione endovescicale. In studi di tossicità a dosi ripetute condotti con Syn3NODA, non sono stati riscontrati effetti macroscopici o istopatologici correlati al trattamento nei tessuti riproduttivi dei ratti (studio IV, solo Syn3NODA) o delle scimmie cynomolgus (studio con somministrazione endovescicale), ad esposizioni fino a 143 volte e 124 volte, 47 volte e 57 volte l'AUC sistemica clinica, rispettivamente in femmine e in maschi di scimmia, in femmine e in maschi di ratto. In studi di tossicità a dosi ripetute condotti con nadofaragene firadenovec, non sono stati riscontrati effetti macroscopici o istopatologici correlati al trattamento nei tessuti riproduttivi delle scimmie cynomolgus ad esposizioni fino a 11 volte la dose sistemica clinica.

Syn3NODA non si è dimostrato genotossico sia in test *in vitro* (mutagenicità batterica e aberrazione cromosomica nei linfociti umani) sia in uno studio *in vivo* sul micronucleo del ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Acido citrico monoidrato (per l'aggiustamento del pH) (E 330)

Citrato di sodio (per l'aggiustamento del pH) (E 331)

Polisorbato 80 (E 433)

Beta-ciclodestrina (E 459)

Diidrogenofosfato di sodio diidrato (per l'aggiustamento del pH) (E 339)

Trometamolo (per l'aggiustamento del pH)

Saccarosio

Cloruro di magnesio esaidrato (E 511)

Glicerolo (E 422)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Condizioni di conservazione temporanea per i flaconcini integri

Il medicinale può essere conservato a una temperatura di $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ per un periodo massimo di tre mesi, senza superare la data di scadenza originaria riportata sul flaconcino e sulla confezione.

In caso di conservazione a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, la data di collocazione alla temperatura di $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ deve essere annotata. Inoltre, la data entro la quale il medicinale deve essere eliminato se non utilizzato deve essere annotata sulla confezione. Queste date devono essere a distanza di tre mesi, senza superare tuttavia la data di scadenza originaria. Questa data di smaltimento sostituisce la data di scadenza originaria.

Una volta avviata la procedura di scongelamento del flaconcino, ADSTILADRIN può essere conservato:

- in frigorifero a $2-8^{\circ}\text{C}$ per un totale di sette giorni e
- a temperatura ambiente per un massimo di 24 ore, sempre incluso il tempo di scongelamento
- non ricongelare i flaconcini una volta avviato lo scongelamento.

I flaconcini possono essere trasferiti tra frigorifero e temperatura ambiente se non viene superato il tempo massimo di conservazione consentito in ciascuna condizione (24 ore a temperatura ambiente e 7 giorni in frigorifero, incluso il tempo di scongelamento).

Stabilità in uso dopo il prelievo dal flaconcino

In caso di impossibilità di somministrare la sospensione subito dopo il prelievo, la soluzione può essere conservata in siringhe per un massimo di 6 ore a temperatura ambiente (20-25°C), protetta dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, eccetto laddove il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a -60°C.

Proteggere i flaconcini dalla luce. Tenere i flaconcini nella confezione esterna di cartone.

Per le condizioni di conservazione dei flaconcini integri e dopo il prelievo dal flaconcino vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mL di sospensione endovesicale in un flaconcino di vetro di tipo 1 trasparente, monodose, con tappo in gomma bromobutilica, sigillato con una ghiera in alluminio antimanomissione.

Ogni confezione contiene quattro flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

- Le eventuali fuoriuscite di ADSTILADRIN devono essere trattate con un agente virucida (come ipoclorito di sodio al 5% o disinfettante a base di perossido di idrogeno) per 30 minuti. Il disinfettante deve essere presente nell'area di preparazione e nella stanza del paziente, in caso di fuoriuscite.
- Durante la manipolazione o la somministrazione di ADSTILADRIN, devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, grembiule o indumenti protettivi).
- Gli operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza o in stato di gravidanza non devono preparare, somministrare o entrare in contatto con ADSTILADRIN.

Scongelamento e tempo di scongelamento

In caso di scongelamento a temperatura ambiente:

I flaconcini congelati si scongelano in circa 3-5 ore fuori dalla confezione alveolare in cartone quando collocati a temperatura ambiente (20-25°C) (8-10 ore all'interno della confezione alveolare).

Proteggere i flaconcini dalla luce, anche se scongelati fuori dalla confezione alveolare in cartone.

In caso di scongelamento in frigorifero:

I flaconcini di ADSTILADRIN congelati si scongelano in circa 4-5 ore fuori dalla confezione alveolare in cartone quando collocati in frigorifero (fino a 8°C) (11-13 ore all'interno della confezione alveolare). Il tempo successivo per portare ADSTILADRIN scongelato a temperatura ambiente è di circa 2 ore e 30 minuti fuori dalla confezione alveolare in cartone (6 ore all'interno della confezione alveolare).

Non esporre i flaconcini a temperature più elevate.

Tutti i quattro flaconcini devono essere ispezionati per la presenza di particelle visibili e alterazione del colore. La sospensione è da trasparente a leggermente opalescente e può contenere macchie opalescenti. Non utilizzare se si osservano particelle visibili o alterazione del colore. Miscelare delicatamente. Non agitare.

Una volta avviata la procedura di scongelamento (a 2-8°C e/o a temperatura ambiente), la data e l'ora di collocazione e rimozione del prodotto dalle condizioni di conservazione specificate devono essere annotate sulla confezione. Una volta rimosso il prodotto, il tempo residuo alle specifiche condizioni di conservazione deve essere annotato sulla confezione.

Materiali richiesti per l'instillazione

- Quattro (4) flaconcini scongelati di ADSTILADRIN
- Quattro (4) adattatori per flaconcini ventilati (20 mm), idonei per un flaconcino 30R
- Due (2) siringhe Luer lock standard in polipropilene da 50 o 60 mL o una (1) siringa Luer lock di volume pari o superiore a 75 mL (max 100 mL)
- Due (2) adattatori Luer lock:
 - Un (1) catetere uretrale diritto o intermittente, con apertura a imbuto prossimale in grado di accogliere l'adattatore Luer lock.
 - Per l'instillazione di ADSTILADRIN, utilizzare esclusivamente cateteri realizzati in vinile/PVC (non rivestiti o rivestiti con idrogel), lattice di gomma rosso o silicone. Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici.

Per la manipolazione, seguire le precauzioni universali per i rischi biologici. Gli operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza o in stato di gravidanza non devono preparare, somministrare o entrare in contatto con ADSTILADRIN.

Preparazione

1. Utilizzando una tecnica asettica, rimuovere la capsula di chiusura da un flaconcino di ADSTILADRIN e collegare un adattatore per flaconcino ventilato seguendo le istruzioni del produttore.
2. Collegare la siringa all'adattatore per flaconcino e prelevare il contenuto del flaconcino nella siringa. Ripetere i passaggi 1-2 per i restanti tre (3) flaconcini fino a prelevare 75 mL in una (1) o due (2) siringhe. I volumi nelle siringhe non devono essere necessariamente uguali.
3. Smaltire l'eventuale volume residuo secondo le procedure operative standard della struttura (vedere di seguito Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale).
4. Utilizzare ADSTILADRIN entro 6 ore dal prelievo nella siringa.

Instillazione endovesicale di ADSTILADRIN

- È raccomandata la premedicazione con un agente anticolinergico prima di ogni instillazione di ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN deve essere portato a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Prima di somministrare ADSTILADRIN al paziente, inserire nella vescica un catetere urinario diritto o intermittente, con apertura a imbuto prossimale in grado di accogliere l'adattatore Luer lock, in condizioni asettiche.

- Per l'instillazione di ADSTILADRIN, utilizzare esclusivamente cateteri realizzati in vinile/PVC (non rivestiti o rivestiti con idrogel), lattice di gomma rosso o silicone. Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici.
- Utilizzare il catetere per svuotare completamente la vescica del paziente prima dell'instillazione. Non rimuovere il catetere.
- Collegare l'estremità Luer lock dell'adattatore del catetere alla siringa contenente ADSTILADRIN e inserire l'estremità affusolata dell'adattatore del catetere nell'apertura a imbuto del catetere.
- Instillare 75 mL di ADSTILADRIN lentamente nella vescica attraverso il catetere, assicurando la somministrazione completa del volume.
- Rimuovere il catetere dopo l'instillazione.
- Mantenere ADSTILADRIN nella vescica per 1 ora. Durante il tempo di permanenza di 1 ora, riposizionare il paziente circa ogni 15 minuti da sinistra a destra, da supino a prono, per massimizzare l'esposizione della superficie della vescica. Se il paziente manifesta crampi vescicali o minzione precoce durante il tempo di permanenza, è possibile modificare o interrompere il riposizionamento del paziente.
- Eliminare ADSTILADRIN dalla vescica tramite catetere urinario, oppure il paziente può urinare e svuotare completamente la vescica trascorsa 1 ora.
- L'urina espulsa deve essere trattata per 15 minuti con 2 bicchieri di agente virucida (ad esempio, candeggina per uso domestico) prima di azionare lo scarico del WC. Istruire il paziente a eseguire questa procedura dopo ogni minzione per i primi 2 giorni dopo ogni trattamento.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

L'esposizione accidentale a nadofaragene firadenovec, incluso il contatto con cute, occhi e mucose, deve essere evitata.

- In caso di esposizione accidentale della cute, l'area interessata deve essere accuratamente pulita con acqua e sapone per almeno 15 minuti.
- In caso di esposizione accidentale degli occhi, l'area interessata deve essere accuratamente lavata con acqua per almeno 15 minuti.
- In caso di ingestione accidentale, sciacquare immediatamente la bocca e bere abbondante acqua.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che sono entrati in contatto con ADSTILADRIN devono essere collocati in contenitori per rifiuti a rischio biologico per lo smaltimento. Le attrezzature non monouso devono essere decontaminate secondo le procedure operative standard della struttura per i materiali a rischio biologico.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Amager Strandvej 405
 2770 Kastrup
 Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2035/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di ADSTILADRIN in pazienti con NMIBC non responsivo al BCG con CIS con o senza tumori papillari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto della sperimentazione clinica dello studio ABLE-22, una sperimentazione di fase III randomizzata, multicentrica, in aperto, in corso, comprendente, per il Braccio 1 in monoterapia con nadofaragene firadenovec: i) il tasso di CR al mese 3 (esclusa la re-induzione) e la durata di tali risposte; e ii) i dati relativi alla sicurezza.	31 marzo 2029

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADSTILADRIN 3×10^{11} particelle virali/mL sospensione endovescicale
nadofaragene firadenovec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 20 mL di sospensione di nadofaragene firadenovec con una concentrazione di 3×10^{11} particelle virali/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Syn3NODA, acido citrico monoidrato, citrato di sodio, polisorbato 80, beta-ciclodestrina, diidrogenofosfato di sodio diidrato, trometamolo, saccarosio, cloruro di magnesio esaidrato, glicerolo e acqua per preparazioni iniettabili. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione endovescicale

20 mL \times 4 flaconcini

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso

Uso endovescicale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Proteggere dalla luce. Tenere i flaconcini nella confezione di cartone.

Conservare a temperatura inferiore a -60°C.

Di seguito può essere registrato il periodo di conservazione residuo in diverse condizioni di conservazione.

Data del passaggio a -20 ± 5°C: _ / _ / _

Nuova data di scadenza (tre mesi dopo) -20 ± 5°C): _ / _ / _

Dopo l'inizio dello scongelamento:

Temp.	Data + ora di inizio	Data + ora di fine	Tempo residuo

Dopo lo scongelamento, il tempo di conservazione totale in ciascuna condizione non deve superare 7 giorni a 2-8°C e 24 ore a 20-25°C.

Non ricongelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che sono entrati in contatto con ADSTILADRIN devono essere collocati in contenitori per rifiuti a rischio biologico per lo smaltimento

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2035/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADSTILADRIN 3×10^{11} particelle virali/mL sospensione endovesicale
nadofaragene firadenovec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 20 mL di sospensione di nadofaragene firadenovec con una concentrazione di 3×10^{11} particelle virali/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Syn3NODA, acido citrico monoidrato, citrato di sodio, polisorbato 80, beta-ciclodestrina, diidrogenofosfato di sodio diidrato, trometamolo, saccarosio, cloruro di magnesio esaidrato, glicerolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione endovesicale

20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso
Uso endovesicale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Proteggere dalla luce. Tenere i flaconcini nella confezione di cartone.

Conservare a temperatura inferiore a -60°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che sono entrati in contatto con ADSTILADRIN devono essere collocati in contenitori per rifiuti a rischio biologico per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2035/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ADSTILADRIN 3×10^{11} particelle virali/mL sospensione endovesicale nadofaragene firadenovec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ADSTILADRIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ADSTILADRIN
3. Come viene somministrato ADSTILADRIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADSTILADRIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ADSTILADRIN e a cosa serve

ADSTILADRIN è un prodotto di terapia genica, che contiene il principio attivo nadofaragene firadenovec.

ADSTILADRIN è usato negli adulti per il trattamento del cancro della vescica non muscolo-invasivo. Nel cancro della vescica non muscolo-invasivo, le cellule tumorali si trovano nel tessuto che riveste la parte interna della vescica, ma non si sono diffuse alla parete vescicale. Viene utilizzato negli adulti il cui cancro non ha risposto al trattamento con Bacillo di Calmette-Guérin (BCG, una soluzione usata per stimolare il sistema immunitario, le difese naturali dell'organismo, nel trattamento del cancro della vescica) o si è ripresentato dopo tale trattamento.

Il principio attivo contenuto in ADSTILADRIN, nadofaragene firadenovec, si basa su un virus che è stato modificato in modo da non potersi diffondere nell'organismo. Il virus introduce una copia funzionante del gene che fornisce istruzioni per la produzione della proteina interferone- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) nelle cellule nella superficie della vescica. Ciò consente alla vescica di produrre la proteina IFN $\alpha 2b$, che rallenta o interrompe la crescita delle cellule tumorali e aiuta inoltre a stimolare il sistema immunitario ad attaccarle.

2. Cosa deve sapere prima di usare ADSTILADRIN

Non deve usare ADSTILADRIN

- se è allergico a nadofaragene firadenovec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Esiste il rischio che il cancro peggiori nel caso in cui l'intervento chirurgico per l'asportazione di tutta la vescica o parte di essa venga ritardato in seguito al trattamento con questo medicinale.

Si rivolga al medico prima di usare ADSTILADRIN se:

- è immunocompromesso o ha un'immunodeficienza (quando la capacità del sistema immunitario di combattere le infezioni è ridotta). Il medico valuterà se lei debba usare ADSTILADRIN;
- ha un'infezione delle vie urinarie. Informi il medico se ha segni di infezione o infiammazione della vescica o dei reni, prima o durante il trattamento con ADSTILADRIN, inclusi:
 - urine torbide o con presenza di sangue;
 - dolore o sensazione di bruciore durante l'emissione di urina;
 - febbre;
 - pressione o crampi nella parte bassa dell'addome o nella schiena;
 - forte bisogno di urinare spesso, anche subito dopo aver svuotato la vescica.

Se le viene diagnosticata un'infezione delle vie urinarie durante il trattamento con ADSTILADRIN, il medico sospenderà il trattamento fino a quando lei non avrà terminato la terapia antibiotica e l'infezione delle vie urinarie non sarà guarita.

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbi), si rivolga al medico prima di usare ADSTILADRIN.

Dopo la somministrazione di ADSTILADRIN:

- per i primi 2 giorni dopo la somministrazione di ADSTILADRIN, deve aggiungere due bicchieri di candeggina per uso domestico (ad esempio, ipoclorito di sodio al 5%) nel WC prima di urinare. Dopo avere urinato, attenda 15 minuti prima di azionare lo scarico del WC. Si assicuri di lavarsi le mani dopo essere andato in bagno. Questo per via del rischio teorico che il principio attivo di ADSTILADRIN possa essere temporaneamente escreto attraverso le urine;
- non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule.

Bambini e adolescenti

L'uso di ADSTILADRIN in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato poiché la malattia indicata si manifesta solo negli adulti.

Altri medicinali e ADSTILADRIN

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare ADSTILADRIN.

Gravidanza

ADSTILADRIN non è raccomandato in caso di gravidanza o nelle donne in età fertile che non usino misure contraccettive efficaci (per il controllo delle nascite). Non ci sono dati relativi all'uso di ADSTILADRIN in donne in gravidanza. Non è noto se l'uso di ADSTILADRIN sia sicuro durante la gravidanza o possa causare danni al nascituro.

Se è in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo (per il controllo delle nascite) efficace (doppio, ossia due metodi contraccettivi utilizzati insieme, in genere un metodo di barriera, come i profilattici, unitamente a contraccettivi ormonali) durante il trattamento con ADSTILADRIN e per 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Prima di usare ADSTILADRIN, il medico controllerà se lei è in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ADSTILADRIN passi nel latte materno. Il medico deciderà se lei debba continuare l'allattamento durante il trattamento con ADSTILADRIN.

Uomini

Utilizzi un metodo contraccettivo di barriera efficace durante il trattamento con ADSTILADRIN e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Inoltre, non deve donare sperma durante il trattamento con ADSTILADRIN e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Partner

I partner devono evitare il contatto con il liquido seminale durante il suo trattamento con ADSTILADRIN e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Questo per evitare che il partner entri in contatto con il virus.

Se è una donna in età fertile, la sua partner deve utilizzare un (doppio) metodo contraccettivo efficace durante il suo trattamento con ADSTILADRIN e per 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Questo serve a prevenire il rischio teorico di esposizione delle cellule fetali al virus.

Discuta con il medico i metodi di contraccezione idonei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che ADSTILADRIN alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

ADSTILADRIN contiene polisorbato 80

ADSTILADRIN contiene un eccipiente chiamato polisorbato 80. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

3. Come viene somministrato ADSTILADRIN

Il trattamento con ADSTILADRIN sarà supervisionato da un medico specializzato nella gestione di pazienti con cancro della vescica non muscolo-invasivo.

Il trattamento con ADSTILADRIN viene somministrato a una dose di 3×10^{11} particelle virali/mL con un volume di 75 mL somministrato nella vescica. Il trattamento verrà somministrato ogni tre mesi, fino a quando lei non risponderà più al trattamento o non sarà più in grado di tollerarlo.

Prima della somministrazione di ADSTILADRIN

Il medico può somministrarle un altro medicinale (un cosiddetto agente anticolinergico) prima che le venga somministrato ADSTILADRIN. Questo medicinale serve a ridurre la possibile irritazione della vescica e a impedirle di urinare quando viene somministrato ADSTILADRIN. Prenda questo medicinale come indicato dal medico.

Come viene somministrato ADSTILADRIN

- Un catetere (tubicino flessibile) urinario verrà inserito nella vescica per svuotarla dall'urina.
- ADSTILADRIN verrà somministrato lentamente nella vescica attraverso il catetere urinario, che sarà rimosso una volta somministrato tutto il medicinale.
- ADSTILADRIN verrà lasciato nella vescica per 1 ora e il medico potrà chiederle di cambiare posizione da destra a sinistra e da sdraiato a pancia in su a sdraiato a pancia in giù. Questo serve ad assicurare che ADSTILADRIN raggiunga l'intera superficie della vescica.
- Se durante la procedura dovesse avvertire crampi alla vescica o urinare, il medico potrà chiederle di cambiare posizione.
- Dopo 1 ora, il medico le svuoterà la vescica con un catetere urinario oppure potrà chiederle di urinare.

Se le viene somministrato più ADSTILADRIN di quanto deve

Poiché questo medicinale viene somministrato da un medico, è improbabile che lei riceva una dose eccessiva. Se ciò dovesse verificarsi, il medico tratterà i sintomi come necessario.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di ADSTILADRIN

- Chiami immediatamente il medico per fissare un altro appuntamento.
- È molto importante non saltare una dose di questo medicinale.

Se interrompe il trattamento con ADSTILADRIN

Interrompere il trattamento può interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con ADSTILADRIN a meno che non ne abbia parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con ADSTILADRIN possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

In uno studio clinico, il mancamento (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10) è stato segnalato come effetto indesiderato grave. Si rivolga immediatamente al medico se si manifesta un mancamento.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Perdita di liquido dal punto in cui è stato somministrato il medicinale (perdita in sede di instillazione)
- Sensazione di stanchezza (affaticamento)
- Febbre (piressia)
- Brividi
- Contrazione involontaria del muscolo della vescica (spasmo vescicale)
- Bisogno improvviso di urinare (urgenza della minzione)
- Sangue nell'urina (ematuria)
- Dolore quando si urina (disuria)
- Dolore nelle parti del corpo in cui si raccoglie e si espelle l'urina (dolore alle vie urinarie inferiori)
- Emissione di urina anormalmente frequente (pollachiuria)
- Diarrea
- Mal di pancia (dolore addominale)
- Mal di testa
- Infezione nelle parti del corpo in cui si raccoglie e si espelle l'urina (infezione delle vie urinarie)

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- Dolore
- Malattia simil-influenzale
- Sensazione generale di stare poco bene (malessere)
- Intolleranza a farmaco
- Incapacità di controllare l'emissione di urina (incontinenza urinaria)
- Bisogno di urinare di notte (nicturia)
- Incapacità di svuotare completamente la vescica (ritenzione di urina)
- Sanguinamento nelle parti del corpo in cui si raccoglie e si espelle l'urina (emorragia delle vie urinarie)
- Odore anomalo dell'urina
- Infiammazione nella vescica che può causare dolore e fastidio quando si urina (cistite non infettiva)
- Sensazione di stare male (nausea)
- Vomito
- Bisogno urgente di evacuare l'intestino (urgenza di evacuazione)

- Dolore di stomaco e intestinale (gastrointestinale)
- Capogiro
- Mancamento (sincope)
- Sensazioni come intorpidimento, formicolio, punture di spillo (parestesia)
- Dolore muscolare (mialgia)
- Dolore articolare (artralgia)
- Dolore alle dita delle mani, alle dita dei piedi, ai piedi, alle mani (dolore a un arto)
- Debolezza muscolare
- Rigidità dei muscoli, delle ossa e delle articolazioni (muscoloscheletrica)
- Sudorazioni notturne
- Sudorazione eccessiva (iperidrosi)
- Infiammazione allergica della pelle (dermatite allergica)
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Vampata di calore
- Urina eccessiva (produzione di urina aumentata)
- Appetito ridotto
- Bassi livelli di piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- Bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)
- Sensazione di irrequietezza
- Fastidio vulvovaginale

Consulti il medico se si manifestano altri effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ADSTILADRIN

Le informazioni seguenti sono destinate agli operatori sanitari che preparano e somministrano il medicinale.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Proteggere i flaconcini dalla luce. Tenere i flaconcini nella confezione esterna di cartone.

Prima di avviare la procedura di scongelamento del flaconcino

- Conservare a temperatura inferiore a -60°C .
- Può essere conservato a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ per un periodo massimo di tre mesi. In caso di conservazione a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, la data di collocazione alla temperatura di $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ deve essere annotata. Inoltre, la data entro la quale il medicinale deve essere eliminato se non utilizzato deve essere annotata sulla confezione. Queste date devono essere a distanza di tre mesi, senza superare tuttavia la data di scadenza originaria. Questa data di smaltimento sostituisce la data di scadenza originaria.

Dopo che è stata avviata la procedura di scongelamento del flaconcino

- Conservare in frigorifero a $2-8^{\circ}\text{C}$ per un totale di 7 giorni (incluso il tempo di scongelamento) e/o

- Conservare a temperatura ambiente per un massimo di 24 ore (incluso il tempo di scongelamento).

Stabilità in uso dopo il prelievo dal flaconcino

In caso di impossibilità di somministrare la sospensione subito dopo il prelievo, la soluzione può essere conservata in siringhe per un massimo di 6 ore a temperatura ambiente (20-25°C), protetta dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, eccetto laddove il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Per i dettagli sullo scongelamento, vedere le informazioni destinate agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. I materiali monouso che sono entrati in contatto con ADSTILADRIN devono essere collocati in contenitori per rifiuti a rischio biologico per lo smaltimento. Le attrezzature non monouso possono essere decontaminate secondo le procedure operative standard della struttura. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ADSTILADRIN

- Il principio attivo è nadofaragene firadenovec. Ogni flaconcino contiene 20 mL di sospensione con una concentrazione di 3×10^{11} particelle virali/mL.
- Gli altri componenti sono Syn3NODA, acido citrico monoidrato (per l'aggiustamento del pH) (E 330), citrato di sodio (per l'aggiustamento del pH) (E 331), polisorbato 80 (E 433) (vedere paragrafo 2 "ADSTILADRIN contiene polisorbato 80"), beta-ciclodestrina (E 459), diidrogenofosfato di sodio diidrato (per l'aggiustamento del pH) (E 339), trometamolo (per l'aggiustamento del pH), saccarosio, cloruro di magnesio esaidrato (E 511), glicerolo (E 422) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ADSTILADRIN e contenuto della confezione

ADSTILADRIN è una sospensione endovesicale. Una volta scongelato, ADSTILADRIN è una sospensione opalescente incolore.

I flaconcini sono flaconcini di vetro di tipo 1 trasparente, monouso, con tappo in gomma bromobutilica, sigillati con una ghiera antimanoissione.

ADSTILADRIN è fornito in una confezione di cartone contenente quattro (4) flaconcini monouso da 20 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danimarca

Produttore

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
Tālr: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

Slovenija

SALUS, Veletrovina, 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@fering.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: +358 207 401 440
info@fering.fi

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@fering.se

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) prima dell'uso.

Operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza e in stato di gravidanza

Gli operatori sanitari immunocompromessi, con immunodeficienza o in stato di gravidanza non devono preparare, somministrare o entrare in contatto con ADSTILADRIN a causa del rischio teorico di infezione da adenovirus.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

- Le eventuali fuoriuscite di ADSTILADRIN devono essere trattate con un agente virucida (come ipoclorito di sodio al 5% o disinfettante a base di perossido di idrogeno) per 30 minuti. Il disinfettante deve essere presente nell'area di preparazione e nella stanza del paziente, in caso di fuoriuscite.
- Durante la manipolazione o la somministrazione di ADSTILADRIN, devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, grembiule o indumenti protettivi).

Scongelamento e tempo di scongelamento

In caso di scongelamento a temperatura ambiente:

I flaconcini di ADSTILADRIN congelati si scongelano in circa 3-5 ore fuori dalla confezione alveolare in cartone quando collocati a temperatura ambiente (20-25°C) (8-10 ore all'interno della confezione alveolare). Proteggere i flaconcini dalla luce, anche se scongelati fuori dalla confezione alveolare in cartone.

In caso di scongelamento in frigorifero:

I flaconcini di ADSTILADRIN congelati si scongelano in circa 4-5 ore fuori dalla confezione alveolare in cartone quando collocati in frigorifero (2-8°C) (11-13 ore all'interno della confezione alveolare). Il tempo successivo per portare ADSTILADRIN scongelato a temperatura ambiente è di circa 2 ore e 30 minuti fuori dalla confezione alveolare in cartone (6 ore all'interno della confezione alveolare).

Non esporre i flaconcini a temperature più elevate.

Tutti i quattro flaconcini devono essere ispezionati per la presenza di particelle visibili e alterazione del colore. La sospensione è da trasparente a leggermente opalescente e può contenere macchie opalescenti. Non utilizzare se si osservano particelle visibili o alterazione del colore. Miscelare delicatamente. Non agitare.

Una volta avviata la procedura di scongelamento (a 2-8°C e/o a temperatura ambiente), la data e l'ora di collocazione e rimozione del prodotto dalle condizioni di conservazione specificate devono essere annotate sulla confezione. Una volta rimosso il prodotto, il tempo residuo alle specifiche condizioni di conservazione deve essere annotato sulla confezione.

Materiali richiesti per l'instillazione

- Quattro (4) flaconcini scongelati di ADSTILADRIN
- Quattro (4) adattatori per flaconcini ventilati (20 mm), idonei per un flaconcino 30R
- Due (2) siringhe Luer lock standard in polipropilene da 50 o 60 mL o una (1) siringa Luer lock di volume pari o superiore a 75 mL (max 100 mL)
- Due (2) adattatori Luer lock:
 - Un (1) catetere uretrale dritto o intermittente, con apertura a imbuto prossimale in grado di accogliere l'adattatore Luer lock.
 - Per l'instillazione di ADSTILADRIN, utilizzare esclusivamente cateteri realizzati in vinile/PVC (non rivestiti o rivestiti con idrogel), lattice di gomma rosso o silicone. Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici.

Preparazione

1. Utilizzando una tecnica asettica, rimuovere la capsula di chiusura da un flaconcino di ADSTILADRIN e collegare un adattatore per flaconcino ventilato seguendo le istruzioni del produttore.
2. Collegare la siringa all'adattatore per flaconcino e prelevare il contenuto del flaconcino nella siringa. Ripetere i passaggi 1-2 per i restanti tre (3) flaconcini fino a prelevare 75 mL in una (1) o due (2) siringhe. I volumi nelle siringhe non devono essere necessariamente uguali.
3. Smaltire il volume residuo secondo le precauzioni universali.

4. Utilizzare ADSTILADRIN entro 6 ore dal prelievo nella siringa.

Instillazione endovesicale di ADSTILADRIN

- È raccomandata la premedicazione con un anticolinergico prima di ogni instillazione di ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN deve essere portato a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Prima di somministrare ADSTILADRIN al paziente, inserire un catetere urinario diritto o intermittente, con apertura a imbuto prossimale in grado di accogliere l'adattatore Luer lock.
- Per l'instillazione di ADSTILADRIN, utilizzare esclusivamente cateteri realizzati in vinile/PVC (non rivestiti o rivestiti con idrogel), lattice di gomma rosso o silicone. Non utilizzare cateteri rivestiti o impregnati di argento o antibiotici.
- Utilizzare il catetere per svuotare completamente la vescica del paziente prima dell'instillazione di ADSTILADRIN. Non rimuovere il catetere.
- Collegare l'estremità Luer lock dell'adattatore del catetere alla siringa contenente ADSTILADRIN e inserire l'estremità affusolata dell'adattatore del catetere nell'apertura a imbuto del catetere.
- Instillare lentamente 75 mL di ADSTILADRIN nella vescica attraverso il catetere, assicurando la somministrazione completa del volume.
- Dopo l'instillazione, il catetere deve essere rimosso.
- ADSTILADRIN deve essere mantenuto nella vescica per 1 ora. Durante il tempo di permanenza di 1 ora, il paziente deve essere riposizionato circa ogni 15 minuti da sinistra a destra, da supino a prono, per massimizzare l'esposizione della superficie della vescica. Se il paziente manifesta crampi vescicali o minzione precoce durante il tempo di permanenza, è possibile modificare o interrompere definitivamente il riposizionamento del paziente.
- Eliminare ADSTILADRIN dalla vescica nell'ambito dello svuotamento di routine della vescica, oppure il paziente può urinare e svuotare completamente la vescica trascorsa 1 ora.
- L'urina espulsa deve essere trattata per 15 minuti con due bicchieri di agente virucida prima di azionare lo scarico del WC; questa procedura deve essere eseguita per i primi 2 giorni dopo ogni trattamento.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

L'esposizione accidentale a nadofaragene firadenovec, incluso il contatto con cute, occhi e mucose, deve essere evitata.

- In caso di esposizione accidentale della cute, l'area interessata deve essere accuratamente pulita con acqua e sapone per almeno 15 minuti.
- In caso di esposizione accidentale degli occhi, l'area interessata deve essere accuratamente lavata con acqua per almeno 15 minuti.
- In caso di ingestione accidentale, sciacquare immediatamente la bocca e bere abbondante acqua.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che sono entrati in contatto con ADSTILADRIN devono essere collocati in contenitori per rifiuti a rischio biologico per lo smaltimento. Le attrezzature non monouso devono essere decontaminate secondo le procedure operative standard della struttura per i materiali a rischio biologico.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI E PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).