

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADSTILADRIN 3×10^{11} cząstek wirusa/ml zawiesina dopęcherzowa

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Nadofaragen firadenówek jest produktem leczniczym do terapii genowej, który wbudowuje gen do ekspresji interferonu-alfa-2b (IFN α 2b) w komórkach pęcherza moczowego. Jest to niereplikujący się rekombinowany wektor adenowirusowy typu 5 zawierający cDNA transgenu IFN α 2b pod kontrolą promotora natychmiastowego-wczesnego wirusa cytomegalii.

Nadofaragen firadenówek jest wytwarzany w ludzkich komórkach embrionalnych nerek z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera 20 ml zawiesiny nadofaragenu firadenóweku o stężeniu 3×10^{11} cząstek wirusa (vp)/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 9,6 mg polisorbátu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina dopęcherzowa.

Opalizująca, bezbarwna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ADSTILADRIN jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) z obecnością CIS (*carcinoma in situ*) z guzami brodawkowymi lub bez, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z NMIBC.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego ADSTILADRIN wynosi 75 ml przy stężeniu 3×10^{11} cząstek wirusa (vp)/ml podawane w drodze wlewki dopęcherzowej co trzy (3) miesiące.

Maksymalny czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji indywidualnego pacjenta. Odpowiedź należy poddawać ocenie przed każdą wlewką dopęcherzową, a podawanie produktu leczniczego należy trwale przerwać w przypadku nawrotu raka o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*, HG) lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Premedykacja z zastosowaniem leków antycholinergiczych

Przed każdą wlewką dopęcherzową zalecane jest podanie premedykacji z zastosowaniem jednej dawki antycholinergicznego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADSTILADRIN u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ADSTILADRIN nie ma zastosowania w leczeniu NMIBC nieodpowiadającego na BCG z obecnością CIS z guzami brodawkowymi lub bez u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ADSTILADRIN przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wlewce dopęcherzowej.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt ADSTILADRIN musi być rozmrożony i przygotowany do podania we wlewce dopęcherzowej przed podaniem. Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Wlewka dopęcherzowa

- Do pęcherza, w warunkach aseptycznych, wprowadzić przerywany (prosty) cewnik z proksymalną lejkowatą końcówką, która pomieści łącznik typu Luer lock. Do podawania produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej należy używać wyłącznie cewników wykonanych z polichlorku winylu (PVC) (z warstwą hydrożelu lub bez), czerwonego lateksu lub silikonu. Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami.
- Przed wykonaniem wlewki należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy za pomocą cewnika. Nie wyjmować cewnika; cewnik powinien pozostać na miejscu na czas wykonywania wlewki.
- Podłączyć koniec adaptera cewnika z łącznikiem Luer lock do strzykawki zawierającej produkt ADSTILADRIN i wprowadzić stożkową końcówkę adaptera cewnika do lejkowatej końcówki cewnika.
- Produkt ADSTILADRIN w dawce 75 ml powoli wkraplać do pęcherza moczowego przez cewnik, upewniając się, że podano całą objętość.
- Po wykonaniu wlewki cewnik wyjąć.
- Produkt ADSTILADRIN pozostawić w pęcherzu przez 1 godzinę. Podczas 1-godzinnego czasu oczekiwania przemieszczać pacjenta z lewego boku na prawy, z pleców na brzuch, aby zmaksymalizować ekspozycję powierzchni pęcherza moczowego. Pozycję pacjenta zmieniać

mniej więcej co 15 minut. Jeśli w tym czasie u pacjenta wystąpią skurcze pęcherza lub przedwczesne oddawanie moczu, zmiany pozycji pacjenta można odpowiednio dostosować lub ich zaniechać.

- Produkt leczniczy ADSTILADRIN usunąć z pęcherza moczowego za pomocą cewnika lub pacjent może oddać mocz i całkowicie opróżnić pęcherz moczowy po upływie 1 godziny.
- Wydalony mocz dezynfekować przez 15 minut przy użyciu 2 szklanek produktu wirusobójczego (takiego jak domowy wybielacz) przed spłukaniem toalety. Poinstruować pacjenta, aby wykonywał dezynfekcję wydalonego moczu przez pierwsze 2 dni po każdym zabiegu (patrz także punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę i przerzutowego związane z opóźnieniem cystektomii

Opóźnienie cystektomii u pacjentów z CIS z guzami brodawkowymi lub bez nieodpowiadającym na BCG może prowadzić do rozwoju raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę lub raka pęcherza moczowego z przerzutami.

Spośród 107 pacjentów z CIS leczonych produktem ADSTILADRIN w badaniu CS-003 u 7,5% (n = 8) doszło do rozwoju raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (stopnia pT2 lub wyższego) i/lub raka pęcherza moczowego z zajęciem węzłów chłonnych (pN+). U czterech pacjentów doszło do progresji w okresie leczenia w momencie pierwszego nawrotu, a mediana czasu od pierwszej dawki do progresji wynosiła 686 dni (zakres: 76-1178). Pozostałych czterech pacjentów zakwalifikowano do wyższego stopnia zaawansowania choroby na etapie cystektomii z medianą czasu od utrzymywania się lub nawrotu CIS do cystektomii wynoszącą 235 dni (zakres: 64-335).

W przypadku pacjentów z CIS kwalifikujących się do cystektomii, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach lub u których dochodzi do nawrotu CIS, należy rozważyć cystektomię. Ryzyko rozwoju inwazyjnego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego wzrasta, im dłużej opóźnia się cystektomię w przypadku utrzymującego się CIS.

Zakażenie układu moczowego

Należy wykluczyć zakażenie układu moczowego przed każdą wlewką do pęcherza moczowego (zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego może zwiększać ryzyko przenoszenia produktu ADSTILADRIN przez krwioobieg). W przypadku stwierdzenia zakażenia układu moczowego podczas leczenia terapię należy przerwać do czasu ustąpienia objawów i zakończenia leczenia antybiotykami.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży

Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać, podawać ani mieć kontaktu z produktem ADSTILADRIN ze względu na teoretyczne ryzyko zakażenia adenowirusem (patrz punkt 6.6).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z obniżoną odpornością, w tym otrzymujący leczenie immunosupresyjne, nie powinni mieć kontaktu z produktem ADSTILADRIN ze względu na teoretyczne ryzyko zakażenia adenowirusem.

Wydalanie wektora

Należy poinstruować pacjentów, aby przed oddaniem moczu dodali do muszli klozetowej dwie szklanki produktu wirusobójczego (np. domowego wybielacza, takiego jak 5% podchloryn sodu) i odczekali 15 minut przed spłukaniem toalety. Należy to wykonywać przez pierwsze 2 dni po każdym zabiegu. Należy poinstruować pacjentów, aby myli ręce po skorzystaniu z toalety.

Uszkodzenie układu moczowego i zanieczyszczenie

Ze względu na dopęcherzową drogę podania należy zachować ostrożność, aby nie uszkodzić dróg moczowych lub nie wprowadzić zanieczyszczeń do układu moczowego.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Pacjenci płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym powinni stosować mechaniczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki, aby uniknąć narażenia partnerek seksualnych na zakażenie wirusem (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną (podwójną) metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki, aby uniknąć teoretycznego ryzyka narażenia komórek płodu na działanie wirusa (patrz punkt 4.6).

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem ADSTILADRIN nie powinni zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych.

Premedykacja z zastosowaniem leków antycholinergicznym

Przed każdą wlewką dopęcherzową zalecane jest podanie premedykacji z zastosowaniem jednej dawki antycholinergicznego produktu leczniczego (o ile nie jest to przeciwwskazane) celem zmniejszenia potencjalnego podrażnienia pęcherza i zapobieżenia jego przedwczesnemu opróżnieniu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy ADSTILADRIN zawiera polisorbata 80, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Przed rozpoczęciem leczenia produktem ADSTILADRIN u pacjentek w wieku rozrodczym należy ustalić status ciąży.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną (podwójną) metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki.

Pacjenci płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym powinni stosować mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nadofaragenu firadenoweku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Produkt ADSTILADRIN nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia nadofaragenem firadenowekiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nadofaragen firadenowek przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu ADSTILADRIN biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu nadofaragenu firadenoweku na płodność; nie przeprowadzono badań nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ADSTILADRIN nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia dolnego odcinka układu moczowego związane z wlewką dopęcherzową, wydzielina w miejscu wkroplenia (33,1%), skurcz pęcherza moczowego (19,7%), nagłe parcie na mocz (18,5%), krwiomocz (16,6%), bolesne oddawanie moczu (15,9%), zakażenie układu moczowego (14,6%), ból dolnego odcinka układu moczowego (10,8%) i częstomocz (9,6%). Ponadto często także zgłaszano inne działania niepożądane, takie jak zmęczenie (23,6%), gorączka (15,9%), dreszcze (15,3%), ból głowy (15,3%) i biegunka (10,8%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu (stopień ≥ 3 wg NCI CTCAE) były nagłe parcie na mocz (1,3%), omdlenie (0,6%), nadciśnienie (0,6%), skurcz pęcherza moczowego (0,6%) i nietrzymanie moczu (0,6%).

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było omdlenie (0,6%).

Odsetek pacjentów trwale przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 1,3%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerywania leczenia były wydzielina w miejscu wkroplenia (0,6%) i skurcz pęcherza moczowego (0,6%).

Odsetek pacjentów przerywających przyjmowanie dawek z powodu działań niepożądanych wynosił 34,4%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerywania przyjmowania dawek były wydzielina w miejscu wkroplenia (24,2%), nagłe parcie na mocz (8,3%), skurcz pęcherza moczowego (8,3%) i nietrzymanie moczu (2,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W kluczowym, jednoramiennym badaniu CS-003 produkt ADSTILADRIN podawano 157 pacjentom. W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów z NMIBC niereagującym na BCG. O ile nie zaznaczono inaczej, częstości działań niepożądanych są oparte na częstościach zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, zidentyfikowanych u 157 pacjentów, u których stosowano nadofaragen firadenówek w badaniu klinicznym CS-003, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 3,4 miesiąca. Częstości działań niepożądanych w badaniu klinicznym CS-003 są oparte na częstościach zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, gdzie część zdarzeń może mieć inne przyczyny niż lek, takie jak choroba, procedura wkraplania, inne leki lub niepowiązane przyczyny.

Wymienione poniżej działania niepożądane uporządkowano na podstawie częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych wymieniono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Omdlenie Zawroty głowy Parestezja
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie Uderzenie gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Ból w jamie brzusznej ¹
	Często	Nudności Wymioty Nagłe parcie na stolec Ból przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nocne poty Nadpotliwość Alergiczne zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni Ból stawów Ból w kończynie Osłabienie mięśniowe Sztywność mięśniowo-szkieletowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Skurcz pęcherza moczowego Nagłe parcie na mocz Krwimocz ² Bolesne oddawanie moczu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
		Ból dolnego odcinka układu moczowego ³ Częstomocz
	Często	Nietrzymanie moczu ⁴ Oddawanie moczu w nocy Zatrzymanie moczu Krwotok z dróg moczowych Nieprawidłowy zapach moczu Nieinfekcyjne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Dyskomfort sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Wydzielina w miejscu wkroplenia Zmęczenie ⁵ Gorączka Dreszcze
	Często	Ból Choroba grypopodobna Złe samopoczucie Nietolerancja leku
Badania diagnostyczne	Często	Wydzielanie moczu zwiększone

1 Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i dyskomfort w jamie brzusznej.

2 Obejmuje krwimocz i obecność krwi w moczu.

3 Obejmuje ból pęcherza moczowego, ból cewki moczowej, dyskomfort w pęcherzu moczowym i podrażnienie pęcherza moczowego.

4 Obejmuje nietrzymanie moczu i nietrzymanie moczu z parcia naglącego.

5 Obejmuje zmęczenie i astenię.

Opis wybranych działań niepożądanych

Omdlenie (0,6%) zgłaszano jako działanie niepożądane w ciągu pierwszych 4 dni po podaniu produktu leczniczego. Upadek spowodowany utratą przytomności prowadził do urazów wymagających pilnej pomocy medycznej. Omdlenia ustępowały po 3 dniach od wystąpienia i nie powracały przy kolejnych dawkach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu ADSTILADRIN w badaniach klinicznych. W razie podejrzenia przedawkowania pacjenta należy ściśle obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych, leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe Antynowotworowa terapia genowa i komórkowa kod ATC: L01XL10.

Mechanizm działania

ADSTILADRIN to terapia genowa oparta na niereplikującym rekombinowanym wektorze adenowirusowym typu 5, zawierającym ludzki transgen IFN α 2b. Podanie dopęcherzowe produktu ADSTILADRIN powoduje przedostanie się cząstek wirusa do komórek nowotworowych i urotelium, które tworzą powierzchnię światła pęcherza moczowego, co prowadzi do ekspresji białka IFN α 2b przez te komórki. W transdukowanych komórkach wirusowe DNA nie integruje się z genomem. Leczenie nadofaragenem firadenowekiem wykazało działanie przeciwnowotworowe u myszy z ksenograftami komórek nowotworowych z pęcherza moczowego.

Działanie farmakodynamiczne

Marker farmakodynamiczny IFN α 2b był obecny w moczu wszystkich pacjentów w badaniach fazy I i II z wyjątkiem dwóch pacjentów przy najniższym poziomie dawki w badaniu fazy I (3×10^9 vp/ml). Białko IFN α 2b wykrywano w moczu do dnia 12. po podaniu dawki.

Mierzalne stężenia białka IFN α 2b w surowicy wykryto w podgrupie pacjentów (4 z 17) w badaniu fazy I. Stopień ekspozycji był niewielki i przejściowy, a ekspozycja po podaniu dawki trwała maksymalnie 96 godzin. W badaniu fazy II 12 z 40 pacjentów miało mierzalne stężenie białka IFN α 2b w surowicy w miesiącu 1. dniu 2., a 2 z 40 pacjentów w dniu 12.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ADSTILADRIN oceniano w badaniu CS-003 (NCT02773849), będącym wieloośrodkowym, otwartym, kluczowym, jednoramiennym badaniem z udziałem 157 pacjentów z NMIBC niereagującym na BCG o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*, HG). W badaniu uczestniczyło 107 pacjentów z rakiem przedinwazyjnym (*carcinoma in situ*, CIS) z jednocześnie występującymi guzami Ta lub T1 o wysokim stopniu złośliwości lub bez nich (CIS $\pm$ Ta/T1); 103 spośród tych pacjentów oceniano pod kątem skuteczności.

Niereagujący na BCG NMIBC wysokiego ryzyka zdefiniowano jako utrzymującą się chorobę po odpowiedniej terapii BCG, nawrót choroby po początkowym stanie wolnym od guza po odpowiedniej terapii BCG lub chorobę T1 po pojedynczym kursie indukcyjnym BCG. Odpowiednią terapię BCG zdefiniowano jako podanie co najmniej pięciu z sześciu dawek początkowego kursu indukcyjnego plus: co najmniej dwóch z trzech dawek terapii podtrzymującej lub co najmniej dwóch z sześciu dawek drugiego kursu indukcyjnego. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci przeszli przezcewkową resekcję guza pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of bladder tumour*, TURBT) w celu usunięcia wszystkich resekcyjnych zmian (Ta i T1). Dopuszczono resztkowe zmiany CIS (Tis) niepoddające się całkowitej resekcji. Z badania wykluczono pacjentów z rakiem urotelialnym pozapęcherzykowym (tj. cewki moczowej, moczowodu lub miedniczki nerkowej), rakiem inwazyjnym mięśni (T2-T4) lub rakiem urotelialnym z przerzutami.

Celem pierwszorzędowym była ocena odsetka całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response*, CR) (zdefiniowanych jako ujemne wyniki cystoskopii, z TURBT/biopsją, jeśli dotyczy, i cytologii moczu). Celem drugorzędowym była ocena czasu utrzymywania się CR.

Status choroby oceniano co 3 miesiące na podstawie cystoskopii, cytologii i biopsji, gdy było to wskazane klinicznie. Obowiązkowe biopsje pęcherza wykonywano u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią w miesiącu 12.

Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy ADSTILADRIN (75 ml w postaci zawiesiny dopęcherzowej o stężeniu 3×10^{11} cząstek wirusa/ml, patrz punkt 4.2) co trzy miesiące przez 12 miesięcy w przypadku braku nawrotu raka HG. Wszystkim pacjentom proponowano kontynuację leczenia produktem ADSTILADRIN w przypadku braku nawrotu raka HG oraz obserwowano ich pod kątem bezpieczeństwa niezależnie od kontynuacji leczenia przez okres do 5 lat od podania pierwszej dawki.

Charakterystyka populacji CIS badanej pod kątem skuteczności (n=103) była następująca: mediana wieku 71 lat (zakres: od 44 do 89 lat), a 76,7% pacjentów było w wieku ponad 65 lat; 88,3% pacjentów to mężczyźni, a 11,7% kobiety. Charakterystyka guza w momencie włączenia do badania była następująca: CIS z T1 (4,9%), CIS z Ta o wysokim stopniu złośliwości (18,4%) i sam rak CIS (76,7%). Mediana liczba wcześniejszych wlewk BCG wynosiła 12 (zakres: od 8 do 18).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitej odpowiedzi w miesiącu 3. u pacjentów z CIS ± Ta/T1 został osiągnięty dla produktu ADSTILADRIN.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki dot. skuteczności z badania CS-003

Parametr skuteczności	ADSTILADRIN (n=103)
Odsetek całkowitej odpowiedzi^a w miesiącu 3., % (n)	53,4% (55)
(95% CI)	(43,3, 63,3)
Czas trwania odpowiedzi^b	-
Mediana w miesiącach ^c (zakres)	9,7 (3, 61)
% (n) z czasem trwania ≥ 12 miesięcy ^d	45,5% (25)

^a CR osiągnięto, gdy wynik cytologii moczu był ujemny i nie uwidocznilo żadnych zmian w cystoskopii i/lub biopsje pęcherza moczowego (jeśli zostały wykonane) były ujemne.

^b Na podstawie 55 pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź.

^c Odzwierciedla okres od momentu uzyskania całkowitej odpowiedzi.

^d Wartość nominalna dla wizyty oceniającej skuteczność od czasu podania pierwszej dawki produktu ADSTILADRIN.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADSTILADRIN we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono wykrywalnej ogólnoustrojowej ekspozycji na DNA pochodzące z wektora u pacjentów w badaniach fazy I i II, z wyjątkiem 1 z 40 pacjentów w badaniu fazy II.

DNA specyficzne dla wektora było obecne w moczu większości pacjentów w badaniu fazy I i wszystkich pacjentów w badaniu fazy II. Jego obecność była skorelowana z poziomem dawki. DNA specyficzne dla wektora było obecne przez co najmniej 14 dni w badaniu fazy I i co najmniej 12 dni w badaniu fazy II. U 3 z 23 (13%) pacjentów biorących udział w badaniu fazy II stwierdzono obecność DNA specyficznego dla wektora przed podaniem drugiej dawki.

Substancja pomocnicza Syn3NODA ułatwia skuteczne wnikanie adenowirusa do komórek urotelialnych. W badaniu fazy I oceniono ogólnoustrojową ekspozycję na Syn3NODA i stwierdzono, że jest przejściowa, ze średnim okresem półtrwania eliminacji $t_{1/2}$ wynoszącym 8,4 godziny, bez oznak retencji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek u małp podany dopęcherzowo nadofaragen firadenówek powodował łagodne do umiarkowanego zapalenie dróg moczowych, w tym przewlekłe zapalenie błony mięśniowej, owrzodzenia i zmiany tkankowe (hiperplazję nabłonka przejściowego i wakuolizację cytoplazmy) po pierwszej i drugiej dawce. Po dwumiesięcznym okresie rekonwalescencji po podaniu drugiej dawki zaobserwowano częściową remisję, przy minimalnym zapaleniu nabłonka przejściowego i zwłóknieniu w blaszce właściwej błony śluzowej pęcherza moczowego pozostałym u kilku zwierząt.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nadofaragenu firadenóweku.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu nadofaragenu firadenóweku na reprodukcję. Substancja pomocnicza Syn3NODA przenikała do jajników i macicy u samic szczura oraz do jąder i gruczołu krokowego u samców królika po podaniu dopęcherzowym. Nadofaragen firadenówek przenikał do jajników u samic małpy oraz do jąder u samców małpy po podaniu dopęcherzowym. W badaniach dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek z substancją Syn3NODA nie stwierdzono żadnych związanych z leczeniem zmian makroskopowych ani histopatologicznych w tkankach rozrodczych szczurów (badanie podawania dopęcherzowego, tylko z substancją Syn3NODA) ani małp cynomolgus (badanie z podawaniem dopęcherzowym) przy ekspozycjach do 143-krotnie i 124-krotnie, 47-krotnie i 57-krotnie większych od klinicznej ekspozycji ogólnoustrojowej na podstawie AUC w organizmie samic i samców małpy, samic szczura i samców szczura, odpowiednio. W badaniach dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek nadofaragenu firadenóweku nie stwierdzono żadnych związanych z leczeniem zmian makroskopowych ani histopatologicznych w tkankach rozrodczych małp cynomolgus przy ekspozycjach do 11-krotności klinicznej dawki ogólnoustrojowej.

Stwierdzono, że Syn3NODA nie wykazuje działania genotoksycznego zarówno w badaniach *in vitro* (mutagenność bakteryjna i aberracja chromosomowa w ludzkich limfocytach), ani w badaniach *in vivo* na szczurach z wykorzystaniem testu mikrojądrowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropylo)-N-(3-laktobionamidopropylo)]-cholamid)

Kwas cytrynowy jednowodny (do regulacji pH) (E 330)

Sodu cytrynian (do regulacji pH) (E 331)

Polisorbat 80 (E 433)

Hydroksypropylobetadeks (E 459)

Sodu diwodorofosforan dwuwodny (do regulacji pH) (E 339)

Trometamol (do regulacji pH)

Sacharoza

Magnezu chlorek sześciowodny (E 511)

Glicerol (E 422)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Tymczasowe warunki przechowywania nieotwartych fiolek

Produkt może być przechowywany w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ przez maksymalnie trzy miesiące bez przekraczania pierwotnego terminu ważności wydrukowanego na fiole i pudełku.

Przy przechowywaniu w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ należy odnotować datę umieszczenia w tej temperaturze. Ponadto na pudełku musi być zapisana data, kiedy produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli nie został użyty. Przedział czasowy między tymi datami powinien wynosić trzy miesiące i nie może przekraczać pierwotnego terminu ważności. Data, kiedy produkt należy wyrzucić, ma zastosowanie przed pierwotnym terminem ważności.

Po rozpoczęciu procedury rozmrażania produkt leczniczy ADSTILADRIN można przechowywać:

- w lodówce w temperaturze $2-8^{\circ}\text{C}$ przez siedem dni
- w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 24 godziny, w obu przypadkach włączając czas rozmrażania
- po rozpoczęciu rozmrażania nie zamrażać fiolek ponownie.

Fiolki mogą być przenoszone między lodówką a temperaturą pokojową, jeśli nie zostanie przekroczony dozwolony całkowity czas przechowywania w każdych warunkach (24 godziny w temperaturze pokojowej i 7 dni w lodówce, w tym czas rozmrażania).

Stabilność podczas użytkowania po pobraniu z fiolki

Jeśli nie jest możliwe podanie zawiesiny wkrótce po pobraniu, roztwór można przechowywać w strzykawkach do 6 godzin w temperaturze pokojowej ($20-25^{\circ}\text{C}$), chroniąc przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego.

Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej -60°C .

Fiolki należy chronić przed światłem. Fiolki należy przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania nieotwartych fiolek i produktu pobranego z fiolki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml zawiesiny dopęcherzowej w jednodawkowej fiole z przezroczystego szkła typu 1 z korkiem z gumy bromobutylowej uszczelnionym aluminiowym zaciskiem zabezpieczającym przed manipulacją.

Każde tekturowe pudełko zawiera cztery fiolki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

- W przypadku rozlania produktu ADSTILADRIN należy zastosować produkt wirusobójczy (taki jak 5% podchloryn sodu lub produkt dezynfekujący na bazie nadtlenu wodoru) przez 30 minut. Produkt dezynfekujący należy przechowywać w pomieszczeniu, w którym produkt leczniczy jest przygotowywany przed podaniem oraz w sali, w której przebywa pacjent, na wypadek rozlania.
- Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego ADSTILADRIN należy stosować sprzęt ochrony osobistej (w tym rękawiczki, okulary ochronne, fartuch lub odzież ochronną).
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać, podawać ani mieć kontaktu z produktem ADSTILADRIN.

Rozmrażanie i czas rozmrażania

Rozmrażanie w temperaturze pokojowej:

Po wyjęciu z tekturowego pudełka i umieszczeniu w temperaturze pokojowej (20-25°C) zamrożone fiolki z produktem ADSTILADRIN ulegają rozmrożeniu w ciągu około 3-5 godzin (8-10 godzin w pudełku). Fiolki należy chronić przed światłem, nawet jeśli są rozmrażane poza tekturowym pudełkiem.

Rozmrażanie w lodówce:

Po wyjęciu z tekturowego pudełka i umieszczeniu w lodówce (do 8°C) zamrożone fiolki ulegają rozmrożeniu w ciągu około 4-5 godzin (11-13 godzin w pudełku). Czas doprowadzenia rozmrożonego produktu ADSTILADRIN do temperatury pokojowej wynosi około 2,5 godziny poza pudełkiem (6 godzin w pudełku).

Nie umieszczać fiolek w wyższych temperaturach.

Wszystkie cztery fiolki należy wzrokowo sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Zawiesina powinna być przezroczysta do lekko opalizującej i może zawierać opalizujące płatki. Produktu nie należy używać w przypadku zauważenia widocznych cząstek lub przebarwienia. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać.

Po rozpoczęciu procedury rozmrażania (w temperaturze 2-8°C i/lub w temperaturze pokojowej) na tekturowym pudełku należy zapisać datę i godzinę wyjęcia produktu i jego umieszczenia w określonych warunkach przechowywania. Po wyjęciu produktu na tekturowym pudełku należy zapisać pozostały dozwolony czas przechowywania w określonych warunkach.

Materiały potrzebne do wykonania wlewki

- Cztery (4) rozmrożone fiolki z produktem ADSTILADRIN
- Cztery (4) wentylowane adaptory do fiolek (20 mm) nadające się do fiolki 30R
- Dwie (2) standardowe polipropylenowe strzykawki Luer lock o pojemności 50 lub 60 ml lub jedna (1) strzykawka Luer lock o pojemności co najmniej 75 ml (maks. 100 ml)
- Dwa (2) łączniki Luer lock:
 - Jeden (1) przerywany (prosty) cewnik z proksymalną lejkowatą końcówką, która pomieści łącznik typu Luer lock
 - Do podawania produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej należy używać wyłącznie cewników wykonanych z polichlorku winylu (PVC) (z warstwą hydrożelu lub bez), czerwonego lateksu lub silikonu. Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami.

Postępować zgodnie z ogólnymi zasadami ostrożności dotyczącymi zagrożeń biologicznych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać, podawać ani mieć kontaktu z produktem ADSTILADRIN.

Przygotowanie

1. Stosując technikę aseptyczną, zdjąć nasadkę z fiolki z produktem ADSTILADRIN i zamocować wentylowany adapter fiolki zgodnie z instrukcjami producenta.
2. Podłączyć strzykawkę do adaptera fiolki i pobrać zawartość fiolki do strzykawki. Powtórzyć kroki 1-2 dla pozostałych trzech (3) fiolek, aż do pobrania 75 ml do jednej (1) lub dwóch (2) strzykawek. Objętości w strzykawkach nie muszą być takie same.
3. Usunąć pozostałą objętość zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi obowiązującymi w danej placówce (patrz poniżej Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego).
4. Produkt ADSTILADRIN należy zużyć w ciągu 6 godzin od pobrania z fiolki.

Podawanie produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej

- Przed każdą wlewką dopęcherzową produktu ADSTILADRIN zalecane jest podanie premedykacji z zastosowaniem leku antycholinergicznego.
- Przed podaniem produktu ADSTILADRIN musi osiągnąć temperaturę pokojową.
- Przed podaniem produktu ADSTILADRIN pacjentowi należy wprowadzić do pęcherza moczowego w warunkach aseptycznych jeden przerywany (prosty) cewnik z proksymalną lejkowatą końcówką, która pomieści łącznik typu Luer lock.
- Do podawania produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej należy używać wyłącznie cewników wykonanych z polichlorku winylu (PVC) (z warstwą hydrożelu lub bez), czerwonego lateksu lub silikonu. Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami.
- Przed wykonaniem wlewki należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy pacjenta za pomocą cewnika. Nie wyjmować cewnika.
- Podłączyć koniec adaptera cewnika z łącznikiem Luer lock do strzykawki zawierającej produkt ADSTILADRIN i wprowadzić stożkową końcówkę adaptera cewnika do lejkowatej końcówki cewnika.
- Powoli wkroplić 75 ml produktu ADSTILADRIN do pęcherza moczowego przez cewnik, upewniając się, że podano całą objętość.
- Po wykonaniu wlewki cewnik wyjąć.
- Produkt ADSTILADRIN pozostawić w pęcherzu przez 1 godzinę. Podczas godzinowego utrzymywania leku w pęcherzu przemieszczać pacjenta co około 15 minut z lewego boku na prawy, z pleców na brzuch, aby zmaksymalizować ekspozycję powierzchni pęcherza. Jeśli w tym czasie u pacjenta wystąpią skurcze pęcherza lub przedwczesne oddawanie moczu, zmiany pozycji pacjenta można odpowiednio dostosować lub ich zaniechać.
- Produkt leczniczy ADSTILADRIN usunąć z pęcherza moczowego za pomocą cewnika lub pacjent może oddać mocz i całkowicie opróżnić pęcherz moczowy po upływie 1 godziny.
- Wydalony mocz należy dezynfekować przez 15 minut przy użyciu 2 szklanek produktu wirusobójczego (takiego jak domowy wybielacz) przed spłukaniem toalety. Poinstruować pacjenta, aby za każdym razem wykonywał dezynfekcję wydalonego moczu przez pierwsze 2 dni po każdym zabiegu.

Postępowanie na wypadek przypadkowej ekspozycji

Należy unikać przypadkowego narażenia na nadofaragen firadenówek, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.

- W razie przypadkowego kontaktu ze skórą dotknięty obszar należy dokładnie myć wodą z mydłem przez co najmniej 15 minut.
- W razie przypadkowego kontaktu z oczami należy je dokładnie przepłukać wodą przez co najmniej 15 minut.
- W razie przypadkowego połknięcia natychmiast przepłukać usta i popić dużą ilością wody.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i materiały jednorazowego użytku, które miały kontakt z produktem ADSTILADRIN, należy umieścić w pojemnikach na odpady niebezpieczne biologicznie w

celu ich utylizacji. Sprzęt wielorazowego użytku musi zostać odkażony zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi placówki dotyczącymi zagrożeń biologicznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dania

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2035/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej/biologicznych substancji czynnych

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADSTILADRIN u dorosłych pacjentów z NMIBC z obecnością CIS z guzami brodawkowymi lub bez, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię BCG, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwotny raport z badania klinicznego ABLE-22, trwającego randomizowanego, wielośrodkowego, otwartego badania fazy III, uwzględniając ramię 1 badające leczenie nadofaragenem firdanowekiem w monoterapii: i) odsetek całkowitych odpowiedzi w miesiącu 3. (wyłączając ponowną indukcję) i czas trwania tych odpowiedzi; oraz ii) dane o bezpieczeństwie stosowania.	31 marca 2029 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADSTILADRIN 3×10^{11} cząstek wirusa/ml zawiesina dopęcherzowa
nadofaragen firadenówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 ml zawiesiny nadofaragenu firadenóweku o stężeniu 3×10^{11} cząstek wirusa/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Syn3NODA, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, polisorbat 80, hydroksypropylobetadeks, sodu diwodorofosforan dwuwodny, trometamol, sacharoza, magnezu chlorek sześciowodny, glicerol i woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina dopęcherzowa.

4 fiolki $\times$ 20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Podanie dopęcherzowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Chronić przed światłem. Fiolki przechowywać w tekturowym pudełku.

Przechowywać w temperaturze poniżej -60°C.

Poniżej można zapisać pozostały okres ważności w różnych warunkach przechowywania.

Data umieszczenia w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _/__/__

Nowy termin ważności (trzy miesiące po umieszczeniu w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$): _/__/__

Po rozpoczęciu rozmrażania:

Temp.	Data rozpoczęcia + godzina	Data zakończenia + godzina	Pozostały czas

Po rozmrożeniu całkowity czas przechowywania w poszczególnych warunkach nie powinien przekraczać 7 dni w temperaturze 2-8°C i 24 godzin w temperaturze 20-25°C.

Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Niewykorzystany produkt leczniczy i materiały jednorazowego użytku, które miały kontakt z produktem ADSTILADRIN, należy umieścić w pojemnikach na odpady niebezpieczne biologicznie w celu ich utylizacji.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2035/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADSTILADRIN 3×10^{11} cząstek wirusa/ml zawiesina dopęcherzowa
nadofaragen firadenowek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 ml zawiesiny nadofaragenu firadenoweku o stężeniu
 3×10^{11} cząstek wirusa/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Syn3NODA, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, polisorbat 80, hydroksypropylobetadeks, sodu diwodorofosforan dwuwodny, trometamol, sacharoza, magnezu chlorek sześciowodny, glicerol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina dopęcherzowa.

20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Podanie dopęcherzowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Chronić przed światłem. Fiolki przechowywać w tekturowym pudełku.

Przechowywać w temperaturze poniżej -60°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.
Niewykorzystany produkt leczniczy i materiały jednorazowego użytku, które miały kontakt z produktem ADSTILADRIN, należy umieścić w pojemnikach na odpady niebezpieczne biologicznie w celu ich utylizacji.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2035/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADSTILADRIN 3×10^{11} cząstek wirusa/ml zawiesina dopęcherzowa nadofaragen firadenówek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADSTILADRIN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADSTILADRIN
3. Jak podawany jest lek ADSTILADRIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADSTILADRIN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADSTILADRIN i w jakim celu się go stosuje

Lek ADSTILADRIN jest produktem do terapii genowej, którego substancją czynną jest nadofaragen firadenówek.

Lek ADSTILADRIN jest stosowany u osób dorosłych do leczenia raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki. W przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki komórki nowotworowe znajdują się w tkance wyściełającej wewnątrz pęcherza, ale nie rozprzestrzeniły się na ścianę pęcherza. Lek ten jest stosowany u osób dorosłych, u których nie nastąpiła odpowiedź na terapię Bacillus Calmette-Guérin (BCG, produkt stosowany do stymulacji układu odpornościowego, czyli naturalnych mechanizmów obronnych organizmu, w leczeniu raka pęcherza moczowego) lub u których doszło do nawrotu po leczeniu BCG.

Substancja czynna leku ADSTILADRIN, nadofaragen firadenówek, została wyprodukowana na bazie wirusa, zmodyfikowanego tak, aby nie rozprzestrzenił się w organizmie. Wirus dostarcza działającą kopię genu przekazującego instrukcje do wytwarzania białka interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) do komórek na powierzchni pęcherza moczowego. Pozwala to pęcherzowi tworzyć białko IFN $\alpha 2b$, które hamuje lub zatrzymuje wzrost komórek nowotworowych, a także pomaga stymulować układ odpornościowy do ich atakowania.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADSTILADRIN

Kiedy nie stosować leku ADSTILADRIN

- jeśli pacjent ma uczulenie na nadofaragen firadenówek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko pogorszenia choroby nowotworowej w przypadku opóźnienia usunięcia części lub całego pęcherza moczowego po terapii tym lekiem.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ADSTILADRIN należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- pacjent ma obniżoną odporność lub niedobór odporności (gdy zdolność układu odpornościowego do zwalczania infekcji jest zmniejszona). Lekarz oceni, czy pacjent powinien otrzymywać lek ADSTILADRIN.
- u pacjenta występuje zakażenie układu moczowego. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia, przed leczeniem lekiem ADSTILADRIN lub w trakcie leczenia, objawów zakażenia lub zapalenia pęcherza moczowego lub nerek takich jak:
 - mętny mocz lub krew w moczu
 - ból lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
 - gorączka
 - ucisk lub skurcze w dolnej części brzucha lub pleców
 - silna potrzeba częstego oddawania moczu, nawet zaraz po opróżnieniu pęcherza.

W przypadku zdiagnozowania zakażenia układu moczowego w trakcie terapii lekiem ADSTILADRIN lekarz przerwie leczenie do czasu zakończenia leczenia antybiotykami i wyleczenia zakażenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku ADSTILADRIN.

Po przyjęciu leku ADSTILADRIN:

- Przez pierwsze 2 dni po przyjęciu leku ADSTILADRIN należy dodawać dwie szklanki domowego wybielacza (np. 5% podchlorynu sodu) do muszli klozetowej przed oddaniem moczu. Po oddaniu moczu należy odczekać 15 minut przed spuszczeniem wody. Po skorzystaniu z toalety należy umyć ręce. Jest to związane z teoretycznym ryzykiem, że substancja czynna leku ADSTILADRIN może być tymczasowo wydalana z moczem.
- Pacjent nie może być dawcą krwi, narządów, tkanek i komórek.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania leku ADSTILADRIN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ choroba, do leczenia której ten lek jest wskazany, występuje wyłącznie u osób dorosłych.

Lek ADSTILADRIN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku ADSTILADRIN, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest kobietą, która może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji. Nie ma danych dotyczących stosowania leku ADSTILADRIN u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy lek ADSTILADRIN jest bezpieczny w okresie ciąży ani czy może mieć szkodliwe działanie dla płodu.

Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną (podwójną, czyli dwie metody antykoncepcji stosowane jednocześnie, zazwyczaj metodę mechaniczną, taką jak prezerwatywy, w połączeniu z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi) metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem ADSTILADRIN i przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem podawania leku ADSTILADRIN lekarz sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ADSTILADRIN przenika do mleka ludzkiego. Lekarz zdecyduje, czy pacjentka może kontynuować karmienie piersią w trakcie terapii lekiem ADSTILADRIN.

Mężczyźni

Pacjenci płci męskiej muszą stosować skuteczną mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem ADSTILADRIN i przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki. Pacjenci płci męskiej nie mogą być dawcami nasienia w trakcie leczenia lekiem ADSTILADRIN i przez 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki.

Partnerki

Partnerki pacjentów płci męskiej muszą unikać kontaktu z nasieniem w trakcie leczenia lekiem ADSTILADRIN i przez 3 miesiące po otrzymaniu przez pacjenta ostatniej dawki. Ma to na celu zapobieżenie zarażeniu partnerki wirusem.

Partnerki pacjentów płci męskiej, które są zdolne do zajścia w ciążę, muszą stosować skuteczną (podwójną) metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem ADSTILADRIN i przez 6 miesięcy po otrzymaniu przez pacjenta ostatniej dawki. Ma to na celu zapobieżenie teoretycznemu ryzyku narażenia komórek płodu na wirusa.

Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiednich metod antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek ADSTILADRIN miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ADSTILADRIN zawiera polisorbát 80

Lek ADSTILADRIN zawiera substancję pomocniczą o nazwie polisorbát 80. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek ADSTILADRIN

Leczenie lekiem ADSTILADRIN będzie nadzorował lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki.

Lek ADSTILADRIN jest podawany do pęcherza moczowego w objętości 75 ml, z dawką cząstek wirusa w stężeniu 3×10^{11} /ml. Lek podawany jest pacjentowi co trzy miesiące do czasu, gdy pacjent przestaje odpowiadać na leczenie lub nie może go dłużej tolerować.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ADSTILADRIN

Przed wykonaniem wlewki leku ADSTILADRIN lekarz może podać pacjentowi inny lek (tzw. lek antycholinergiczny). Lek ten podaje się w celu zmniejszenia ewentualnego podrażnienia pęcherza moczowego i powstrzymania oddawania moczu po podaniu leku ADSTILADRIN. Lek należy przyjąć w sposób zalecony przez lekarza.

Sposób podawania leku ADSTILADRIN

- Do pęcherza moczowego zostanie wprowadzony cewnik (elastyczna rurka) w celu opróżnienia go z moczu.
- Lek ADSTILADRIN będzie powoli podawany do pęcherza moczowego przez cewnik, który zostanie wyjęty po podaniu całej dawki leku.
- Lek ADSTILADRIN pozostanie w pęcherzu przez 1 godzinę, a lekarz może poprosić pacjenta o zmienianie pozycji z lewego boku na prawy lub z pleców na brzuch. Ma to na celu upewnienie się, że lek ADSTILADRIN dociera do całej powierzchni pęcherza moczowego.

- Jeśli podczas zabiegu wystąpią u pacjenta skurcze pęcherza lub przedwczesne oddawanie moczu, lekarz może poprosić pacjenta o zmianę pozycji.
- Po upływie 1 godziny lekarz opróżni pęcherz za pomocą cewnika lub pacjent może zostać poproszony o oddanie moczu.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku ADSTILADRIN

Ponieważ lek jest podawany przez lekarza, zastosowanie za dużej dawki jest mało prawdopodobne. Jeżeli do tego dojdzie, lekarz wdroży odpowiednie postępowanie.

Pominięcie wizyty związanej z otrzymaniem leku ADSTILADRIN

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i umówić na inny termin.
- Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawki leku.

Przerwanie przyjmowania leku ADSTILADRIN

Przerwanie przyjmowania leku może spowodować ustąpienie efektów leczenia. Nie należy przerywać leczenia lekiem ADSTILADRIN bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia lekiem ADSTILADRIN mogą wystąpić następujące działania niepożądane: Jednym z ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych w badaniu klinicznym było omdlenie (często — może występować u maksymalnie 1 na 10 osób). W przypadku wystąpienia omdleń należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej.

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- wyciek płynu z miejsca podania leku (wydzielina w miejscu wkroplenia)
- zmęczenie
- gorączka
- dreszcze
- mimowolne skurcze mięśni pęcherza (skurcz pęcherza moczowego)
- nagła potrzeba oddania moczu (nagłe parcie na mocz)
- krew w moczu (krwiomocz)
- bolesne oddawanie moczu
- ból w narządach, które zbierają i odprowadzają mocz (ból dolnego odcinka układu moczowego)
- nieprawidłowo częste oddawanie moczu (częstomocz)
- biegunka
- ból brzucha
- ból głowy
- zakażenie w narządach, które zbierają i odprowadzają mocz (zakażenie układu moczowego)

Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból
- choroba grypopodobna
- ogólne złe samopoczucie
- nietolerancja leku
- brak kontroli nad oddawaniem moczu (nietrzymanie moczu)
- potrzeba oddawania moczu w nocy
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza (zatrzymanie moczu)
- krwawienie w narządach, które zbierają i odprowadzają mocz (krwotok z dróg moczowych)

- nieprawidłowy zapach moczu
- stan zapalny w pęcherzu, mogący powodować ból i dyskomfort podczas oddawania moczu (nieinfekcyjne zapalenie pęcherza moczowego)
- nudności
- wymioty
- nagła potrzeba oddania stolca (nagłe parcie na stolec)
- ból żołądka i jelit (ból przewodu pokarmowego)
- zawroty głowy
- omdlenie
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezja)
- ból mięśni
- ból stawów
- ból w palcach u rąk lub nóg, stopach, dłoniach (ból w kończynie)
- osłabienie mięśniowe
- sztywność mięśni, kości i stawów (mięśniowo-szkieletowa)
- nocne poty
- nadmierna potliwość (nadpotliwość)
- alergiczne zapalenie skóry
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- uderzenie gorąca
- zwiększone wydalenie moczu (wydzielanie moczu zwiększone)
- zmniejszony apetyt
- niska liczba płytek krwi, składników pomagających w krzepnięciu (małopłytkowość)
- niska liczba neutrofili, rodzaju białych krwinek pomagających zwalczać zakażenia (neutropenia)
- uczucie niepokoju
- dyskomfort sromu i pochwy

Jeśli u pacjenta wystąpią inne działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADSTILADRIN

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki należy chronić przed światłem. Fiolki należy przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

Przed rozpoczęciem procedury rozmrażania

- Przechowywać w temperaturze poniżej -60°C.
- Lek można przechowywać w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ przez maksymalnie trzy miesiące. Przy przechowywaniu w temperaturze $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ należy odnotować datę umieszczenia w tej temperaturze. Ponadto na pudełku musi być zapisana data, kiedy produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli nie został użyty. Przedział czasowy między tymi datami powinien wynosić trzy

miesiące i nie może przekraczać pierwotnego terminu ważności. Data, kiedy produkt należy wyrzucić, ma zastosowanie przed pierwotnym terminem ważności.

Od momentu rozpoczęcia procedury rozmrażania

- przechowywać w lodówce w temperaturze 2-8°C przez 7 dni (włącznie z czasem rozmrażania) i/lub
- przechowywać w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 24 godziny (włącznie z czasem rozmrażania).

Stabilność podczas użytkowania po pobraniu z fiolki

Jeśli nie jest możliwe podanie zawiesiny wkrótce po pobraniu, roztwór można przechowywać w strzykawkach do 6 godzin w temperaturze pokojowej (20-25°C), chroniąc przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Wskazówki dotyczące rozmrażania można znaleźć w informacjach dla osób należących do fachowego personelu medycznego na końcu tej ulotki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Niewykorzystany produkt leczniczy i materiały jednorazowego użytku, które miały kontakt z produktem ADSTILADRIN, należy umieścić w pojemnikach na odpady niebezpieczne biologicznie w celu ich utylizacji. Sprzęt wielorazowego użytku może być odfekowany zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi placówki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADSTILADRIN

- Substancją czynną leku jest nadofaragen firadenowek. Każda fiolka zawiera 20 ml zawiesiny o stężeniu 3×10^{11} cząstek wirusa/ml.
- Pozostałe substancje pomocnicze to Syn3NODA, kwas cytrynowy jednowodny (do regulacji pH) (E 330), sodu cytrynian (do regulacji pH) (E 331), polisorbato 80 (E 433) (patrz punkt 2, „Lek ADSTILADRIN zawiera polisorbato 80”), hydroksypropylobetadeks (E 459), sodu diwodorofosforan dwuwodny (do regulacji pH) (E 339), trometamol (do regulacji pH), sacharoza, magnezu chlorek sześciowodny (E 511), glicerol (E 422) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek ADSTILADRIN i co zawiera opakowanie

ADSTILADRIN to zawiesina dopęcherzowa. Po rozmrożeniu lek ADSTILADRIN ma postać opalizującej, bezbarwnej zawiesiny.

Jednorazowe fiolki wykonane są z przezroczystego szkła typu 1 z korkiem z gumy bromobutyłowej uszczelnionym aluminiowym zaciskiem zabezpieczającym przed manipulacją.

Lek ADSTILADRIN dostarczany jest w tekturowym pudełku zawierającym cztery (4) jednorazowe fiolki 20 ml.

Podmiot odpowiedzialny

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dania

Wytwórca

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvsa@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.U.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvsa@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 Lægemedler A/S
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

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900
info@clinres-farmacija.hr

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +44 (0) 800 111 4126
Ferring@MedInformation.co.uk

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed użyciem produktu należy odnieść się do charakterystyki produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży

Osoby należące do fachowego personelu medycznego z obniżoną odpornością, niedoborem odporności lub kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać, podawać ani mieć kontaktu z produktem ADSTILADRIN ze względu na teoretyczne ryzyko zakażenia adenowirusem.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

- W przypadku rozlania produktu ADSTILADRIN należy zastosować produkt wirusobójczy (taki jak 5% podchloryn sodu lub produkt dezynfekujący na bazie nadtlenu wodoru) przez 30 minut. Produkt dezynfekujący należy przechowywać w pomieszczeniu, w którym produkt leczniczy jest przygotowywany przed podaniem oraz w sali, w której przebywa pacjent, na wypadek rozlania.
- Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego ADSTILADRIN należy stosować sprzęt ochrony osobistej (w tym rękawiczki, okulary ochronne, fartuch lub odzież ochronną).

Rozmrażanie i czas rozmrażania

Rozmrażanie w temperaturze pokojowej:

Po wyjęciu z tekturowego pudełka i umieszczeniu w temperaturze pokojowej (20-25°C) zamrożone fiolki z produktem ADSTILADRIN ulegają rozmrożeniu w ciągu około 3-5 godzin (8-10 godzin w pudełku). Fiolki należy chronić przed światłem, nawet jeśli są rozmrażane poza tekturowym pudełkiem.

Rozmrażanie w lodówce:

Po wyjęciu z tekturowego pudełka i umieszczeniu w lodówce (2-8°C) zamrożone fiolki ulegają rozmrożeniu w ciągu około 4-5 godzin (11-13 godzin w pudełku). Czas doprowadzenia rozmrożonego produktu ADSTILADRIN do temperatury pokojowej wynosi około 2,5 godziny poza pudełkiem (6 godzin w pudełku).

Nie umieszczać fiolek w wyższych temperaturach.

Wszystkie cztery fiolki należy wzrokowo sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Zawiesina powinna być przezroczysta do lekko opalizującej i może zawierać opalizujące płatki. Produktu nie należy używać w przypadku zauważenia widocznych cząstek lub przebarwienia. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać.

Po rozpoczęciu procedury rozmrażania (w temperaturze 2-8°C i/lub w temperaturze pokojowej) na tekturowym pudełku należy zapisać datę i godzinę wyjęcia produktu i jego umieszczenia w określonych warunkach przechowywania. Po wyjęciu produktu na tekturowym pudełku należy zapisać pozostały dozwolony czas przechowywania w określonych warunkach.

Materiały potrzebne do wykonania wlewki

- Cztery (4) rozmrożone fiolki z produktem ADSTILADRIN
- Cztery (4) wentylowane adaptory do fiolek (20 mm) nadające się do fiolki 30R
- Dwie (2) standardowe polipropylenowe strzykawki Luer lock o pojemności 50 lub 60 ml lub jedna (1) strzykawka Luer lock o pojemności co najmniej 75 ml (maks. 100 ml)
- Dwa (2) łączniki Luer lock:
 - Jeden (1) przerywany (prosty) cewnik z proksymalną lejkowatą końcówką, która pomieści łącznik typu Luer lock
 - Do podawania produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej należy używać wyłącznie cewników wykonanych z polichlorku winylu (PVC) (z warstwą hydrożelu lub bez), czerwonego lateksu lub silikonu. Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami.

Przygotowanie

1. Stosując technikę aseptyczną, zdjąć nasadkę z fiolki z produktem ADSTILADRIN i zamocować wentylowany adapter fiolki zgodnie z instrukcjami producenta.

2. Podłączyć strzykawkę do adaptera fiolki i pobrać zawartość fiolki do strzykawki. Powtórzyć kroki 1-2 dla pozostałych trzech (3) fiolek, aż do pobrania 75 ml do jednej (1) lub dwóch (2) strzykawek. Objętości w strzykawkach nie muszą być takie same.
3. Nadmiar należy usunąć zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.
4. Produkt ADSTILADRIN należy zużyć w ciągu 6 godzin od pobrania z fiolki.

Podawanie produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej

- Przed każdą wlewką dopęcherzową produktu ADSTILADRIN zalecane jest podanie premedykacji z zastosowaniem leku antycholinergicznego.
- Przed podaniem produktu ADSTILADRIN musi osiągnąć temperaturę pokojową.
- Przed podaniem produktu ADSTILADRIN pacjentowi należy wprowadzić do pęcherza moczowego jeden przerywany (prosty) cewnik z proksymalną lejkowatą końcówką, która pomieści łącznik typu Luer lock.
- Do podawania produktu ADSTILADRIN we wlewce dopęcherzowej należy używać wyłącznie cewników wykonanych z polichlorku winylu (PVC) (z warstwą hydrożelu lub bez), czerwonego lateksu lub silikonu. Nie należy używać cewników pokrytych lub impregnowanych srebrem lub antybiotykami.
- Przed wykonaniem wlewki produktu ADSTILADRIN należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy pacjenta za pomocą cewnika. Nie wyjmować cewnika.
- Podłączyć koniec adaptera cewnika z łącznikiem Luer lock do strzykawki zawierającej produkt ADSTILADRIN i wprowadzić stożkową końcówkę adaptera cewnika do lejkowatej końcówki cewnika.
- Powoli wkroplić 75 ml produktu ADSTILADRIN do pęcherza moczowego przez cewnik, upewniając się, że podano całą objętość.
- Po wykonaniu wlewki cewnik należy wyjąć.
- Produkt ADSTILADRIN powinien pozostać w pęcherzu przez 1 godzinę. Podczas godzinowego utrzymywania leku w pęcherzu pacjent powinien co około 15 minut zmieniać pozycję z lewego boku na prawy, z pleców na brzuch, aby zmaksymalizować ekspozycję powierzchni pęcherza. Jeśli w tym czasie u pacjenta wystąpią skurcze pęcherza lub przedwczesne oddawanie moczu, zmiany pozycji pacjenta można odpowiednio dostosować lub ich zaniechać.
- Produkt leczniczy ADSTILADRIN należy usunąć z pęcherza moczowego za pomocą cewnika lub pacjent może oddać mocz i całkowicie opróżnić pęcherz moczowy po upływie 1 godziny.
- Wydalony mocz należy dezynfekować przez 15 minut przy użyciu 2 szklanek produktu wirusobójczego przed spłukaniem toalety; należy to wykonywać przez pierwsze 2 dni po każdym zabiegu.

Postępowanie na wypadek przypadkowej ekspozycji

Należy unikać przypadkowego narażenia na nadofaragen firadenówek, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.

- W razie przypadkowego kontaktu ze skórą dotknięty obszar należy dokładnie myć wodą z mydłem przez co najmniej 15 minut.
- W razie przypadkowego kontaktu z oczami należy je dokładnie przepłukać wodą przez co najmniej 15 minut.
- W razie przypadkowego połknięcia natychmiast przepłukać usta i popić dużą ilością wody.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i materiały jednorazowego użytku, które miały kontakt z produktem ADSTILADRIN, należy umieścić w pojemnikach na odpady niebezpieczne biologicznie w celu ich utylizacji. Sprzęt wielorazowego użytku musi zostać odesłany zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi placówki dotyczącymi zagrożeń biologicznych.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.