

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADSTILADRIN 3×10^{11} partículas virais/ml suspensão intravesical

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

O nadofaragene firadenovec é um medicamento de terapia génica que fixa o gene de expressão da proteína interferão- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) humana nas células da bexiga. Trata-se de um vetor adenoviral tipo 5, recombinante, não replicativo, que contém o cDNA do transgene do IFN $\alpha 2b$ sob o controlo do promotor imediato-precoce do citomegalovírus.

O nadofaragene firadenovec é produzido em células renais embrionárias humanas, através de tecnologia de DNA recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de suspensão de nadofaragene firadenovec, com uma concentração de 3×10^{11} partículas virais (pv)/ml.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 9,6 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão intravesical.

Suspensão opalescente, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ADSTILADRIN é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro da bexiga não-músculo invasivo (*non-muscle invasive bladder cancer* - NMIBC), com carcinoma *in situ* (CIS), com ou sem tumores papilares, sem resposta ao bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e administrado em centros clínicos e supervisionado por um médico com experiência na gestão de doentes com NMIBC.

Posologia

A dose recomendada de ADSTILADRIN é de 75 ml, com uma concentração de 3×10^{11} partículas virais (pv)/ml, administrada por instilação intravesical em intervalos de três (3) meses.

A duração máxima do tratamento deve ser determinada com base na resposta clínica e na tolerabilidade individual do doente. A resposta deve ser reavaliada antes de cada instilação e o medicamento deverá ser descontinuado em caso de recorrência de alto grau ou toxicidade inaceitável.

Pré-tratamento com um anticolinérgico

É recomendado fazer pré-medicação com uma dose única de um medicamento anticolinérgico antes de cada instilação (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Compromisso hepático ou renal

A segurança e eficácia de ADSTILADRIN não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático ou renal. Não se recomenda qualquer ajuste posológico nestes doentes.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ADSTILADRIN na população pediátrica para a indicação no tratamento do NMIBC com CIS, com ou sem tumores papilares, sem resposta ao BCG.

Modo de administração

ADSTILADRIN é apenas para instilação intravesical.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

ADSTILADRIN tem de ser descongelado e preparado para instilação intravesical antes da administração. Para instruções acerca da preparação e administração, ver secção 6.6.

Instilação intravesical

- Inserir um cateter urinário, direito ou intermitente, com uma abertura proximal em funil para acomodar o adaptador de fecho Luer, na bexiga, utilizando condições assépticas. Utilizar apenas cateteres feitos de vinil/PVC (não revestidos ou revestidos com hidrogel), látex de borracha vermelha ou silicone para instilar ADSTILADRIN. Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos.
- Utilizar o cateter para esvaziar a bexiga por completo, antes da instilação. Não remover o cateter; este deve permanecer em posição para a instilação do medicamento.
- Encaixe a extremidade do fecho Luer do adaptador do cateter na seringa contendo ADSTILADRIN e insira a extremidade afunilada do adaptador do cateter na abertura em funil do cateter.
- Instile 75 ml de ADSTILADRIN lentamente para dentro da bexiga, através do cateter, assegurando que todo o volume é administrado.
- Retire o cateter após a instilação.
- Retenha ADSTILADRIN na bexiga durante 1 hora. Durante o período de retenção de 1 hora, reposicione o doente da esquerda para a direita, de costas e sobre o abdómen, de modo a maximizar a exposição da superfície da bexiga. Reposicione o doente em intervalos de, aproximadamente, 15 minutos. Se, durante o tempo de retenção, o doente apresentar câibras na bexiga ou esvaziamento prematuro, a rotação do doente poderá ser ajustada ou descontinuada.
- Evacue ADSTILADRIN da bexiga através de um cateter urinário ou o doente poderá urinar e esvaziar por completo a bexiga depois de ter decorrido 1 hora.

- Desinfete a urina vazada durante 15 minutos com 2 chávenas de um agente virucida (p. ex., lixívia doméstica) antes de puxar o autoclismo. Instrua o doente a fazer isto após cada esvaziamento durante os primeiros 2 dias após cada tratamento (ver também a secção 4.4.).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Risco de cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático com o atraso da cistectomia

O atraso da cistectomia em doentes com CIS, com ou sem tumores papilares, sem resposta ao BCG, poderá levar ao desenvolvimento de cancro da bexiga músculo-invasivo ou metastático.

Dos 107 doentes com CIS tratados com ADSTILADRIN no estudo CS-003, 7,5% (n = 8) progrediram para cancro da bexiga músculo-invasivo (pT2 ou superior) e/ou metastático com envolvimento dos gânglios linfáticos (pN+). Houve progressão durante o tratamento em quatro doentes, na altura da primeira recorrência, com um tempo mediano desde a primeira dose até à progressão de 686 dias (intervalo: 76-1178). Os restantes quatro doentes passaram para um estágio superior, na altura da cistectomia, com um tempo mediano desde a persistência ou recorrência do CIS até à cistectomia de 235 dias (intervalo: 64-335).

Se os doentes com CIS que são elegíveis para cistectomia não apresentarem uma resposta completa ao tratamento após 3 meses ou se houver recorrência do CIS, deve considerar-se uma cistectomia. O risco de desenvolver cancro da bexiga músculo-invasivo ou metastático aumenta quanto mais se atrasar a cistectomia na presença de CIS persistente.

Infeção do trato urinário

Deve excluir-se uma infeção do trato urinário antes de cada instilação da bexiga (a inflamação da membrana mucosa da bexiga poderá aumentar o risco de disseminação hematológica relacionada com ADSTILADRIN). No caso de se diagnosticar uma infeção do trato urinário durante a terapêutica, a terapêutica deverá ser interrompida até o doente estar assintomático e o tratamento com antibióticos estar concluído.

Profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes e grávidas

Os profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes ou que estejam grávidas, não devem preparar, administrar ou entrar em contacto com ADSTILADRIN, devido ao risco teórico de infeção por adenovírus (ver secção 6.6).

Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos, incluindo aqueles que estejam a receber terapêutica imunossupressora, não devem entrar em contacto com ADSTILADRIN, devido ao risco teórico de infeção por adenovírus.

Libertação (*shedding*) do vetor

Os doentes devem ser instruídos a deitar duas chávenas de um agente virucida (p. ex., lixívia doméstica, tal como hipoclorito de sódio a 5%) na sanita, antes de esvaziarem a bexiga, e esperar 15 minutos antes de puxarem o autoclismo. Isto deve ser feito durante os primeiros 2 dias após cada tratamento. Os doentes devem ser instruídos a lavar bem as mãos depois de irem à casa de banho.

Lesão do trato urinário e contaminação

Devido à via de administração intravesical, deve ter-se cuidado para não traumatizar o trato urinário ou introduzir contaminantes no aparelho urinário.

Medidas contraceptivas em homens e mulheres

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino, com potencial para engravidar, devem utilizar um método contraceptivo de barreira durante o tratamento e até 3 meses após a última dose, para evitar expor os parceiros sexuais a vírus (ver secção 4.6).

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz (duplo) durante o tratamento e durante um período de 6 meses após a última dose, para evitar o risco teórico de expor as células fetais a vírus (ver secção 4.6).

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com ADSTILADRIN não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplantação.

Pré-tratamento com um anticolinérgico

É recomendado fazer pré-medicação com uma dose única de um medicamento anticolinérgico antes de cada instilação (a menos que seja contraindicado), para reduzir uma potencial irritação da bexiga e para prevenir o esvaziamento prematuro da bexiga.

Excipientes com efeito conhecido

ADSTILADRIN contém polissorbato 80, o qual pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / contraceção em homens e mulheres

Deve verificar-se o estado de gravidez nas mulheres com potencial para engravidar antes de se iniciar ADSTILADRIN.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz (duplo) durante o tratamento e até 6 meses após a última dose.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino, com potencial para engravidar, devem utilizar um método contraceptivo de barreira durante o tratamento e até 3 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de nadofaragene firadenovec em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). ADSTILADRIN não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nadofaragene firadenovec.

Amamentação

Desconhece-se se o nadofaragene firadenovec é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança a amamentar. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ADSTILADRIN tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos possíveis de nadofaragene firadenovec na fertilidade e não foram realizados estudos não clínicos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ADSTILADRIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram sinais e sintomas do trato urinário inferior relacionados com o procedimento de instilação intravesical, descarga no local de instilação (33,1%), espasmo vesical (19,7%), urgência urinária (18,5%), hematuria (16,6%), disúria (15,9%), infeção do trato urinário (14,6%), dor no trato urinário inferior (10,8%) e polaquíúria (9,6%). Além disso, foram também notificadas com frequência outras reações adversas, tais como, fadiga (23,6%), pirexia (15,9%), arrepios (15,3%), cefaleia (15,3%) e diarreia (10,8%).

As reações adversas graves mais frequentes (grau CTCAE do NCI ≥ 3) foram urgência urinária (1,3%), síncope (0,6%), hipertensão (0,6%), espasmo vesical (0,6%) e incontinência urinária (0,6%).

A reação adversa séria mais frequente foi síncope (0,6%).

A frequência de descontinuação do tratamento devida a reações adversas foi de 1,3%. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram descarga no local de instilação (0,6%) e espasmo vesical (0,6%).

A frequência de interrupção da dose devida a reações adversas foi de 34,4%. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose foram descarga no local de instilação (24,2%), urgência urinária (8,3%), espasmo vesical (8,3%) e incontinência urinária (2,5%).

Lista tabelada de reações adversas

No estudo CS-003, de braço único, de referência, 157 doentes foram expostos a ADSTILADRIN. A tabela 1 apresenta a lista de reações adversas identificadas nos doentes com NMIBC sem resposta ao BCG. A menos que de outro modo especificado, as frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos devidos a todas as causas identificados em 157 doentes expostos ao nadofaragene firadenovec, durante uma duração de tratamento mediana de 3,4 meses no estudo clínico CS-003. As frequências das reações adversas no estudo clínico CS-003 baseiam-se nas

frequências dos acontecimentos adversos devidos a todas as causas, onde uma proporção dos acontecimentos para uma reação adversa poderá ter outras causas que não o fármaco, tais como a doença, o procedimento de instilação, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e grupos de frequência do MedDRA. As frequências são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 1 Lista tabelada de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Trombocitopenia, Neutropenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Inquietação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Síncope, Tonturas, Parestesia
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, Afrontamento
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, Dor abdominal ¹
	Frequentes	Náuseas, Vômito, Urgência em defecar, Dor gastrointestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Suores noturnos, Hiperidrose, Dermatite alérgica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia, Artralgia, Dor na extremidade, Fraqueza muscular, Rigidez musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Espasmo vesical, Urgência urinária, Hematúria ² , Disúria, Dor no trato urinário inferior ³ , Polaquiúria
	Frequentes	Incontinência urinária ⁴ , Nictúria, Retenção urinária, Hemorragia do trato urinário, Odor anormal da urina, Cistite não infecciosa
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Mal-estar vulvovaginal

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Descarga no local de instilação, Fadiga ⁵ , Pirexia, Arrepios
	Frequentes	Dor, Estado gripal, Mal-estar geral, Intolerância a medicamentos
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Débito da urina aumentado,

1 Inclui dor abdominal, dor na parte superior do abdômen, dor na parte inferior do abdômen e desconforto abdominal

2 Inclui hematúria e presença de sangue na urina

3 Inclui dor vesical, dor uretral, desconforto na bexiga e irritação da bexiga

4 Inclui incontinência urinária e incontinência de urgência

5 Inclui fadiga e astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

A síncope (0,6%) foi notificada como reação adversa, com início 4 dias a seguir ao tratamento. Uma queda, que resultou de uma perda de consciência, levou a lesões que exigiram cuidados médicos urgentes. A síncope resolveu-se 3 dias após o seu início e não recorreu com os tratamentos subsequentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com a sobredosagem de ADSTILADRIN em estudos clínicos. Em caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado para despistar sinais ou sintomas de reações adversas, tratado sintomaticamente e devem instituir-se medidas de suporte, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos. Terapia celular e génica antineoplásica. código ATC: L01XL10.

Mecanismo de ação

ADSTILADRIN é uma terapia génica à base de um vetor adenoviral tipo 5, recombinante, não replicativo, que contém o transgene do IFN α 2b humano. A administração intravesical de ADSTILADRIN resulta na entrada de partículas virais nas células tumorais e no urotélio, que constitui a superfície luminal da bexiga, levando à expressão da proteína IFN α 2b por essas células. O DNA viral não se integra no genoma nas células transduzidas. O tratamento com nadofaragene firadenovec demonstrou ter efeitos antitumorais em ratinhos com xenoinxertos de bexiga (célula cancerosa).

Efeitos farmacodinâmicos

O marcador farmacodinâmico IFN α 2b estava presente na urina de todos os doentes, nos estudos de fase 1 e 2, com a exceção de dois doentes com o nível de dose mais baixo no estudo de fase 1 (3×10^9 pv/ml). A proteína IFN α 2b foi detetada na urina até ao Dia 12 pós-dose.

Foram detetados níveis quantificáveis de proteína IFN α 2b no soro, num subconjunto de doentes (4 em 17), no estudo de fase 1. A extensão de exposição foi baixa e transitória, com uma duração máxima de exposição pós-dose de 96 horas. Num estudo de fase 2, 12 em 40 doentes apresentaram proteína IFN α 2b mensurável no soro no mês 1 dia 2 e 2 em 40 doentes ao fim do dia 12.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de ADSTILADRIN foi avaliada no estudo CS-003 (NCT02773849), um estudo multicêntrico, sem ocultação, de braço único, de referência, em 157 doentes com NMIBC de alto grau, sem resposta ao BCG. O estudo incluiu 107 doentes com carcinoma *in situ* (CIS), com ou sem tumores Ta ou T1 (CIS \pm Ta/T1) de alto grau, concomitantes, e 103 desses doentes foram avaliados em termos de eficácia.

O NMIBC de alto risco, sem resposta ao BCG, foi definido como doença persistente após terapêutica adequada com BCG, recorrência da doença após um estado inicial livre de tumor após terapêutica adequada com BCG ou doença T1 após um curso de indução único com BCG. A terapêutica adequada com BCG foi definida como a administração de, pelo menos, cinco de seis doses de um curso de indução inicial, mais: pelo menos, duas de três doses de terapêutica de manutenção ou, pelo menos, duas de seis doses de um segundo curso de indução. Antes do tratamento, todos os doentes tinham sido submetidos a ressecção transuretral de tumor vesical (RTU-TV) para remover toda a doença ressecável (componentes Ta e T1). Foi permitido CIS residual (componentes Tis) não passível de ressecção completa. O estudo excluiu os doentes com carcinoma urotelial extravesical (i.e., uretra, ureter ou pelve renal), músculo-invasivo (T2-T4) ou metastático.

O objetivo primário consistiu em avaliar a taxa de resposta completa (RC) (conforme definida por resultados negativos com cistoscopia, com RTU-TV/biopsias, conforme aplicável, e citologia urinária). O objetivo secundário consistiu em avaliar a durabilidade da RC.

O estado da doença foi avaliado em intervalos de 3 meses por cistoscopia, citologia e biopsias, quando clinicamente indicado. Foram efetuadas biopsias mandatórias da bexiga nos doentes que permaneceram em resposta no Mês 12.

Os doentes receberam tratamento com ADSTILADRIN (instilação intravesical de 75 ml com 3×10^{11} partículas virais/ml, ver secção 4.2) em intervalos de três meses, durante 12 meses, na ausência de recorrência de alto grau. Foi oferecido a todos os doentes tratamento continuado com ADSTILADRIN, na ausência de recorrência de alto grau, e seguimento em termos de segurança, independentemente do tratamento continuado, durante um máximo de 5 anos desde a primeira dose.

As características da população com CIS em estudo, em termos de eficácia (n = 103), foram idade mediana de 71 anos (intervalo de 44 a 89 anos), sendo que 76,7% dos doentes tinham mais de 65 anos de idade. 88,3% dos doentes eram do sexo masculino e 11,7% eram do sexo feminino. O padrão tumoral aquando da entrada no estudo era de CIS com T1 (4,9%), CIS com Ta de alto grau (18,4%) e CIS apenas (76,7%). O número mediano de instilações anteriores com BCG foi de 12 (intervalo de 8 a 18).

ADSTILADRIN satisfaz o parâmetro de avaliação primário de resposta completa, ao fim do mês 3, em doentes com CIS \pm Ta/T1.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia do estudo CS-003

Medida do resultado de eficácia	ADSTILADRIN (n = 103)
Taxa de resposta completa^a no mês 3, % (n)	53,4% (55)
(IC 95%)	(43,3; 63,3)
Duração da resposta^b	-
Mediana em meses ^c (intervalo)	9,7 (3, 61)
% (n) com duração ≥ 12 meses ^d	45,5% (25)

^a A RC era atingida quando a citologia urinária era negativa e não se visualizavam quaisquer lesões por cistoscopia, e/ou as biopsias da bexiga (se efetuadas) eram negativas.

^b Com base em 55 doentes que atingiram uma resposta completa.

^c Reflete o período desde o momento em que a resposta completa era atingida.

^d Valor nominal para a visita de avaliação da eficácia desde o momento da primeira instilação de ADSTILADRIN.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ADSTILADRIN em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de neoplasias malignas da bexiga (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não houve qualquer exposição sistémica detetável do DNA derivado do vetor nos doentes nos estudos de fase 1 e 2, exceto em 1 de 40 doentes no estudo de fase 2.

Havia DNA específico do vetor presente na urina da maioria dos doentes no estudo de fase 1 e em todos os doentes no estudo de fase 2. Esta presença foi correlacionada com o nível de dose. O DNA específico do vetor persistiu durante, pelo menos, 14 dias no estudo de fase 1 e durante, pelo menos, 12 dias no estudo de fase 2. 3 em 23 (13%) doentes no estudo de fase 2 eram positivos para o DNA específico do vetor antes da segunda dose.

O excipiente Syn3NODA potencia uma entrada eficiente do adenovírus nas células uroteliais. A exposição sistémica de Syn3NODA foi avaliada no estudo de fase 1 e verificou-se ser transitória, com um $t_{1/2}$ de eliminação médio de 8,4 horas sem evidência de retenção.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de toxicidade de dose repetida em macacos, o nadofaragene firadenovec intravesical causou inflamação ligeira a moderada do trato urinário, incluindo inflamação crónica na túnica muscular, ulceração e alterações tecidulares (hiperplasia urotelial e vacuolação citoplasmática), após a primeira e a segunda dose. A seguir a um período de recuperação de 2 meses após a segunda dose, observou-se uma resolução parcial, com inflamação urotelial mínima e fibrose na lâmina própria da bexiga remanescente em poucos animais.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com nadofaragene firadenovec.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com nadofaragene firadenovec. O excipiente Syn3NODA distribuiu-se para os ovários e útero, em ratos fêmeas, e para os testículos e próstata em coelhos machos, após a administração intravesical da dose. O nadofaragene firadenovec distribuiu-se para os ovários em macacos fêmeas e para os testículos em macacos machos, após a administração

intravesical da dose. Em estudos de toxicidade de dose repetida com Syn3NODA, não se observaram achados macroscópicos ou histopatológicos relacionados com o tratamento nos tecidos reprodutivos de ratos (estudo IV, Syn3NODA apenas) ou de macacos cinomolgos (estudo intravesical), com exposições de até 143 vezes e 124 vezes, e de 47 vezes e 57 vezes a AUC clínica sistêmica em macacos fêmeas e machos, e em ratos fêmeas e ratos machos, respectivamente. Num estudo de toxicidade de dose repetida com nadofaragene firadenovec, não se observaram achados macroscópicos ou histopatológicos relacionados com o tratamento nos tecidos reprodutivos de macacos cinomologos, com exposições até 11 vezes a dose clínica sistêmica.

O Syn3NODA demonstrou ser não genotóxico, tanto em ensaios *in vitro* (mutagenicidade bacteriana e aberração cromossomal em linfócitos humanos) e num estudo de micronúcleo *in vivo* no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Ácido cítrico mono-hidratado (para ajuste do pH) (E 330)

Citrato de sódio (para ajuste do pH) (E 331)

Polissorbato 80 (E 433)

Hidroxipropil Betadex (E 459)

Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (para ajuste do pH) (E 339)

Trometamol (para ajuste do pH)

Sacarose

Cloreto de magnésio hexa-hidratado (E 511)

Glicerol (E 422)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Condições de conservação temporária para frascos para injetáveis por abrir

O medicamento pode ser conservado a -20 ± 5 °C durante um período máximo de três meses, sem exceder o prazo de validade original impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior.

Quando conservado a -20 ± 5 °C, deve anotar-se a data em que foi colocado a -20 ± 5 °C. Além disso, a data em que o medicamento deve ser eliminado, caso não seja utilizado, tem de ficar escrita na embalagem exterior. Estas datas devem ter uma diferença de três meses, mas não devem exceder o prazo de validade original. Esta data de eliminação suplanta o prazo de validade original.

Uma vez iniciado o processo de descongelação do frasco para injetáveis, ADSTILADRIN pode ser conservado:

- refrigerado entre 2-8 °C, durante um total de sete dias e
- à temperatura ambiente durante um máximo de 24 horas, incluindo o tempo de descongelação
- não voltar a congelar os frascos para injetáveis depois de se ter iniciado a descongelação.

Os frascos para injetáveis poderão ser movidos entre o frigorífico e a temperatura ambiente, se o tempo de conservação total permitido em cada condição de conservação não for excedido (24 horas à temperatura ambiente e 7 dias de refrigeração, incluindo o tempo de descongelação).

Estabilidade durante o uso após ser retirado do frasco para injetáveis

Se não for possível administrar a suspensão pouco depois de esta ter sido retirada do frasco para injetáveis, a solução poderá ser mantida nas seringas durante um máximo de 6 horas, à temperatura ambiente (20-25 °C) e protegida da luz.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura impossibilite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o uso, antes da sua utilização, são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a -60 °C.

Proteger os frascos para injetáveis da luz. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação dos frascos para injetáveis por abrir e após retirar o medicamento do frasco para injetáveis, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Suspensão intravesical de 20 ml num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1, transparente, de dose única, com uma rolha de borracha de bromobutil selada com um lacre de alumínio inviolável.

Cada embalagem contém quatro frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

- Qualquer derrame de ADSTILADRIN deve ser tratado com um agente virucida (tal como, hipoclorito de sódio a 5% ou um desinfetante à base de água oxigenada) durante 30 minutos. O desinfetante deverá estar disponível na zona de preparação e no quarto do doente, em caso de derrame.
- Deve utilizar-se equipamento de proteção individual (incluindo luvas, óculos de proteção, avental ou vestuário de proteção) durante o manuseamento ou a administração de ADSTILADRIN.
- Os profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes ou que estejam grávidas, não devem preparar, administrar ou entrar em contacto com ADSTILADRIN.

Descongelamento e tempo de descongelamento

Ao descongelar à temperatura ambiente:

Os frascos para injetáveis congelados descongelam em, aproximadamente, 3-5 horas fora do berço de cartão, quando colocados à temperatura ambiente (20-25 °C) (8-10 horas dentro do berço de cartão). Proteger os frascos para injetáveis da luz, mesmo se forem descongelados fora do berço de cartão.

Ao descongelar no frigorífico:

Os frascos para injetáveis de ADSTILADRIN congelados descongelam em, aproximadamente, 4-5 horas fora do berço de cartão, quando colocados no frigorífico (até 8 °C) (11-13 horas dentro do berço de cartão). O tempo subsequente para que ADSTILADRIN descongelado atinja a temperatura

ambiente é de, aproximadamente, 2 horas e 30 minutos fora do berço de cartão (6 horas dentro do berço de cartão).

Não expor os frascos para injetáveis a temperaturas mais elevadas.

Os quatro frascos para injetáveis devem ser inspecionados para ver se existem partículas visíveis e descoloração. A suspensão é límpida a ligeiramente opalescente e poderá conter manchas opalescentes. Não utilizar se forem observadas partículas visíveis em suspensão ou descoloração. Misturar cuidadosamente. Não agitar.

Assim que se iniciar o procedimento de descongelação (entre 2-8 °C e/ou à temperatura ambiente), a data e a hora em que o medicamento foi colocado e removido de uma condição de conservação específica deverão ser anotadas na embalagem exterior. Ao retirar-se o medicamento, o tempo remanescente numa condição de conservação específica deverá ser anotado na embalagem exterior.

Material necessário para a instilação

- Quatro (4) frascos para injetáveis de ADSTILADRIN descongelados
- Quatro (4) adaptadores (20 mm) para frascos para injetáveis, ventilados, adequados para um frasco para injetáveis de 30R
- Duas (2) seringas padrão de 50 ou 60 ml, de polipropileno, com fecho Luer, ou uma (1) seringa com fecho Luer de 75 ml ou mais (máx. 100 ml)
- Dois (2) adaptadores de fecho Luer:
 - Um (1) cateter uretral, direito ou intermitente, com uma abertura proximal em funil para acomodar o adaptador de fecho Luer.
 - Utilizar apenas cateteres feitos de vinil/PVC (não revestidos ou revestidos com hidrogel), látex de borracha vermelha ou silicone para instilar ADSTILADRIN. Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos.

Siga as precauções universais de risco biológico durante o manuseamento. Os profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes ou que estejam grávidas, não devem preparar, administrar ou entrar em contacto com ADSTILADRIN.

Preparação

1. Utilizando técnica asséptica, retire a tampa de um frasco para injetáveis de ADSTILADRIN e encaixe um adaptador para frascos para injetáveis ventilado, de acordo com as instruções do fabricante.
2. Encaixe a seringa no adaptador para frascos para injetáveis e transfira o conteúdo do frasco para injetáveis para dentro da seringa. Repita os passos 1-2 para os restantes três (3) frascos para injetáveis até terem sido transferidos 75 ml para dentro de uma (1) ou duas (2) seringas. Os volumes nas seringas não têm de ser iguais.
3. Elimine qualquer volume remanescente de acordo com os procedimentos operacionais normalizados da instituição (ver abaixo Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento).
4. Utilize ADSTILADRIN no período de 6 horas após ter transferido o medicamento para dentro da seringa.

Instilação da bexiga com ADSTILADRIN

- É recomendado fazer pré-medicação com um agente anticolinérgico antes de cada instilação de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN tem de estar à temperatura ambiente antes da administração.
- Antes de administrar ADSTILADRIN ao doente, inserir um cateter urinário, direito ou intermitente, com uma abertura proximal em funil para acomodar o adaptador de fecho Luer, na bexiga em condições assépticas.

- Utilizar apenas cateteres feitos de vinil/PVC (não revestidos ou revestidos com hidrogel), látex de borracha vermelha ou silicone para instilar ADSTILADRIN. Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos.
- Utilizar o cateter para esvaziar a bexiga do doente por completo, antes da instilação. Não retire o cateter.
- Encaixe a extremidade do fecho Luer do adaptador do cateter na seringa contendo ADSTILADRIN e insira a extremidade afunilada do adaptador do cateter na abertura em funil do cateter.
- Instile 75 ml de ADSTILADRIN lentamente para dentro da bexiga, através do cateter, assegurando que todo o volume é administrado.
- Retire o cateter após a instilação.
- Retenha ADSTILADRIN na bexiga durante 1 hora. Durante o período de retenção de 1 hora, reposicione o doente em intervalos de, aproximadamente, 15 minutos, da esquerda para a direita, de costas e sobre o abdómen, de modo a maximizar a exposição da superfície da bexiga. Se, durante o tempo de retenção, o doente apresentar câibras na bexiga ou esvaziamento prematuro, o reposicionamento do doente poderá ser ajustado ou descontinuado.
- Evacue ADSTILADRIN da bexiga através de um cateter urinário ou o doente poderá urinar e esvaziar por completo a bexiga depois de ter decorrido 1 hora.
- A urina vazada deve ser desinfetada durante 15 minutos com 2 chávenas de um agente virucida (p. ex., lixívia doméstica) antes de se puxar o autoclismo. Instrua o doente a fazer isto após cada esvaziamento durante os primeiros 2 dias após cada tratamento.

Medidas a adotar em caso de exposição acidental

Há que evitar a exposição acidental ao nadofaragene firadenovec, incluindo o contacto com a pele, olhos e membranas mucosas.

- Em caso de exposição acidental da pele, a zona afetada tem de ser cuidadosamente limpa com água e sabão durante, pelo menos, 15 minutos.
- Em caso de exposição acidental dos olhos, a zona afetada tem de ser cuidadosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.
- Em caso de ingestão acidental, lave a boca imediatamente e beba água em abundância.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não usado e os materiais descartáveis que entraram em contacto com ADSTILADRIN devem ser colocados em recipientes de risco biológico para serem destruídos. O equipamento não descartável tem de ser descontaminado de acordo com os procedimentos operacionais normalizados da instituição em relação a riscos biológicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2035/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlândia

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlândia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a confirmar a eficácia e a segurança de ADSTILADRIN em doentes adultos com NMIBC, com CIS, com ou sem tumores papilares, sem resposta ao BCG, o titular da AIM deverá apresentar o relatório primário do ensaio clínico ABLE-22, um ensaio de fase III, multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado a decorrer, incluindo do Braço 1 de nadofaragene fíradenovec em monoterapia: i) a taxa de RC no mês 3 (excluindo a reindução) e a duração destas respostas; e ii) dados de segurança.	31 de março de 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADSTILADRIN 3×10^{11} partículas virais/ml suspensão intravesical
nadofaragene firadenovec

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de suspensão de nadofaragene firadenovec, com uma concentração de 3×10^{11} partículas virais/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Syn3NODA, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidroxipropil Betadex, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, trometamol, sacarose, cloreto de magnésio hexa-hidratado, glicerol e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão intravesical

20 ml x 4 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.
Via intravesical

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Proteger da luz. Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior.

Conservar a temperatura inferior a -60 °C.

Pode ser registado abaixo o período de validade restante em condições de conservação diferentes.

Data em que foi colocado a -20 ± 5 °C: _/__/__

Novo prazo de validade (três meses depois) -20 ± 5 °C): _/__/__

Após o início da descongelação:

Temp.	Data do início + hora	Data do fim + hora	Tempo restante

Após a descongelação, o tempo total de conservação em cada condição de conservação não deve exceder 7 dias entre 2-8 °C e 24 horas entre 20-25 °C.

Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

O medicamento não usado e os materiais descartáveis que entraram em contacto com ADSTILADRIN devem ser colocados em recipientes de risco biológico para serem destruídos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2035/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DOS FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADSTILADRIN 3×10^{11} partículas virais/ml suspensão intravesical
nadofaragene firadenovec

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de suspensão de nadofaragene firadenovec, com uma concentração de 3×10^{11} partículas virais/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Syn3NODA, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidroxipropil Betadex, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, trometamol, sacarose, cloreto de magnésio hexa-hidratado, glicerol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão intravesical

20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.
Via intravesical

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Proteger da luz. Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior.

Conservar a temperatura inferior a -60 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
O medicamento não usado e os materiais descartáveis que entraram em contacto com ADSTILADRIN devem ser colocados em recipientes de risco biológico para serem destruídos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2035/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ADSTILADRIN 3×10^{11} partículas virais/ml suspensão intravesical nadofaragene firadenovec

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADSTILADRIN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber ADSTILADRIN
3. Como é administrado ADSTILADRIN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADSTILADRIN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADSTILADRIN e para que é utilizado

ADSTILADRIN é um medicamento de terapia génica que contém a substância ativa nadofaragene firadenovec.

ADSTILADRIN é utilizado em adultos para o tratamento do cancro da bexiga não músculo-invasivo. No cancro da bexiga não músculo-invasivo, as células cancerosas encontram-se nos tecidos que revestem o interior da bexiga, mas não se espalharam para a parede da bexiga. É utilizado em doentes cujo cancro não respondeu ou voltou após o tratamento com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG, uma solução utilizada para estimular o sistema imunitário, as defesas naturais do organismo, no tratamento do cancro da bexiga).

A substância ativa de ADSTILADRIN, o nadofaragene firadenovec, tem por base um vírus que foi alterado de modo a não poder espalhar-se pelo corpo. O vírus liberta uma cópia funcional do gene que fornece instruções para a produção da proteína interferão- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) nas células existentes na superfície da sua bexiga. Isto permite que a bexiga produza a proteína IFN $\alpha 2b$, a qual atrasa o crescimento das células cancerosas ou faz com que estas parem de crescer e também ajuda a estimular o sistema imunitário a atacá-las.

2. O que precisa de saber antes de receber ADSTILADRIN

ADSTILADRIN não lhe pode ser administrado

- se tem alergia ao nadofaragene firadenovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Existe o risco de o seu cancro se agravar se houver um atraso na cirurgia para remover uma parte ou toda a sua bexiga, após o tratamento com este medicamento.

Fale com o seu médico antes de lhe administrarem ADSTILADRIN se:

- está imunocomprometido ou é imunodeficiente (quando a capacidade do seu sistema imunitário para combater as infeções se encontra reduzida). O seu médico irá avaliar se deverá receber ADSTILADRIN.
- tem uma infeção do trato urinário. Informe o seu médico se tiver sinais de infeção ou de inflamação da sua bexiga ou rins, antes ou durante o tratamento com ADSTILADRIN, incluindo:
 - urina turva ou com sangue;
 - dor ou sensação de ardor ao urinar;
 - febre
 - pressão ou câibras na zona inferior da barriga ou das costas
 - uma grande necessidade de urinar com frequência, mesmo depois de ter esvaziado a bexiga.

Se lhe for diagnosticada uma infeção do trato urinário durante o seu tratamento com ADSTILADRIN, o seu médico irá parar o tratamento até ter terminado o tratamento com antibióticos e a sua infeção do trato urinário estar curada.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de receber ADSTILADRIN.

Depois de lhe ter sido administrado ADSTILADRIN:

- durante os primeiros 2 dias a seguir a ter recebido ADSTILADRIN, deve deitar duas chavénas de lixívia de uso doméstico (p. ex., hipoclorito de sódio a 5%) na sanita antes de urinar. Depois de urinar, espere 15 minutos antes de puxar o autoclismo. Certifique-se que lava bem as mãos depois de ir à casa de banho. Isto deve-se ao risco teórico da substância ativa de ADSTILADRIN poder ser temporariamente excretada através da sua urina,
- não deve doar sangue, órgãos, tecidos ou células.

Crianças e adolescentes

A utilização de ADSTILADRIN em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada, uma vez que a doença indicada ocorre apenas em adultos.

Outros medicamentos e ADSTILADRIN

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber ADSTILADRIN.

Gravidez

ADSTILADRIN não é recomendado se estiver grávida ou se for uma mulher com capacidade para engravidar que não esteja a utilizar um método contraceutivo eficaz (contraceção). Não existem dados sobre a utilização de ADSTILADRIN em mulheres grávidas. Desconhece-se se ADSTILADRIN é seguro para ser utilizado durante a gravidez ou se pode causar lesões ao bebé ainda por nascer.

Se tiver capacidade para engravidar, deverá utilizar um método contraceutivo eficaz (duplo, i.e., dois métodos de contraceção utilizados em conjunto, tipicamente um método de barreira, tal como um preservativo, juntamente com contraceptivos hormonais) durante o tratamento com ADSTILADRIN e até 6 meses depois de ter recebido a última dose. O seu médico irá verificar se está grávida antes de lhe administrarem ADSTILADRIN.

Amamentação

Não se sabe se ADSTILADRIN passa para o leite materno. O seu médico irá decidir se deverá continuar a amamentar durante o tratamento com ADSTILADRIN.

Homens

Utilize um método contraceptivo de barreira eficaz durante o tratamento com ADSTILADRIN e até 3 meses após ter recebido a última dose. Também não deverá doar esperma durante o tratamento com ADSTILADRIN e até 3 meses após ter recebido a última dose.

Parceiros

Os parceiros têm de evitar o contacto com o sémen durante o seu tratamento com ADSTILADRIN e até 3 meses após ter recebido a última dose. Isto serve para prevenir que a sua parceira entre em contacto com o vírus.

Se a sua parceira for uma mulher com capacidade para engravidar, ela deverá utilizar um método contraceptivo eficaz (duplo) enquanto estiver a receber o tratamento com ADSTILADRIN e até 6 meses após ter recebido a última dose. Isto serve para prevenir o risco teórico de expor as células do feto ao vírus.

Converse com o seu médico sobre os métodos de contraceção considerados adequados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que ADSTILADRIN afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

ADSTILADRIN contém polissorbato 80

ADSTILADRIN contém um excipiente chamado polissorbato 80. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

3. Como é administrado ADSTILADRIN

O tratamento com ADSTILADRIN será supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com cancro da bexiga não músculo-invasivo.

O tratamento com ADSTILADRIN é administrado com uma dose de 3×10^{11} partículas virais/ml com um volume de 75 ml que passa para dentro da sua bexiga. O tratamento ser-lhe-á administrado em intervalos de três meses até já não responder ao tratamento ou se deixar de conseguir tolerar o tratamento.

Antes de lhe administrarem ADSTILADRIN

O seu médico poderá dar-lhe outro medicamento (um medicamento chamado agente anticolinérgico) antes de receber ADSTILADRIN. Este medicamento é administrado para reduzir uma possível irritação da bexiga e para fazer com que não urine quando lhe for administrado ADSTILADRIN. Tome este medicamento conforme instruído pelo seu médico.

Como lhe será administrado ADSTILADRIN

- Um cateter urinário (um tubo flexível) será inserido na sua bexiga para a esvaziar de urina.
- ADSTILADRIN irá passar lentamente para dentro da sua bexiga através do cateter urinário, o qual será removido depois de se ter administrado todo o medicamento.
- ADSTILADRIN ficará dentro da sua bexiga durante 1 hora e o seu médico poderá pedir-lhe para mudar de posição, da esquerda para a direita e de costas para a posição de barriga para baixo. Isto serve para garantir que ADSTILADRIN chega a toda a superfície da sua bexiga.
- Se tiver câibras na bexiga ou se urinar durante o procedimento, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar de posição.

- Quando tiver passado 1 hora, o seu médico irá esvaziar a sua bexiga com um cateter urinário ou poderá pedir-lhe para urinar.

Se lhe for administrado mais ADSTILADRIN do que deveria

Dado que este medicamento é-lhe administrado por um médico, é pouco provável que este lhe seja administrado em demasia. Caso isto aconteça, o seu médico irá tratar os sintomas, conforme necessário.

Se faltar a uma consulta de administração de ADSTILADRIN

- Ligue de imediato para o seu médico para reagendar a sua consulta.
- É muito importante que não falte nenhuma dose deste medicamento.

Se parar de receber ADSTILADRIN

Se parar o seu tratamento, poderá fazer com que o medicamento deixe de ter efeito. Não pare o tratamento com ADSTILADRIN a menos que tenha conversado com o seu médico sobre o assunto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis poderão ocorrer com ADSTILADRIN:

Num estudo clínico, foram comunicados desmaios (frequentes, poderão afetar até 1 em 10 pessoas) como efeito indesejável sério. Procure assistência médica imediata se tiver um desmaio.

Muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Perda de líquido pelo sítio onde o medicamento foi administrado (descarga no local de instilação)
- Sentir cansaço (fadiga)
- Febre (pirexia)
- Arrepios
- Contração involuntária do músculo da bexiga (espasmo da bexiga)
- Vontade súbita de urinar (urgência urinária)
- Sangue na urina (hematúria)
- Dor ao urinar (disúria)
- Dor em zonas do corpo onde é feita a recolha e eliminação de urina (dor nas vias urinárias inferiores)
- Urinar com uma frequência anormal (polaquiúria)
- Diarreia
- Dor de barriga (abdominal)
- Dor de cabeça
- Infeção em zonas do corpo onde é feita a recolha e eliminação de urina (infeção das vias urinárias)

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dor
- Doença tipo gripe
- Sensação geral de mal-estar (mal-estar)
- Intolerância a medicamentos
- Falta de controlo ao urinar (incontinência urinária)
- Necessidade de urinar durante a noite (nictúria)
- Incapacidade de esvaziar a bexiga por completo (retenção urinária)

- Sangramento em zonas do corpo onde é feita a recolha e eliminação de urina (hemorragia das vias urinárias)
- Odor anormal da urina
- Inflamação na bexiga que poderá causar dor e desconforto ao urinar (cistite não infecciosa)
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Vômitos
- Vontade urgente de esvaziar o intestino (urgência para defecar)
- Dor no estômago e nos intestinos (gastrointestinal)
- Tonturas
- Desmaios (síncope)
- Sensação de dormência e formiguento (parestesia)
- Dor muscular (mialgia)
- Dor articular (artralgia)
- Dor nos dedos das mãos, dedos dos pés, mãos (dor nas extremidades)
- Fraqueza muscular
- Rigidez (musculoesquelética) nos músculos, ossos e articulações
- Suores noturnos
- Transpiração excessiva (hiperidrose)
- Inflamação alérgica na pele (dermatite alérgica)
- Tensão arterial alta (hipertensão)
- Rubor quente
- Excesso de urina (débito de urina aumentado)
- Apetite diminuído
- Níveis baixos de plaquetas no sangue, que são os componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia)
- Níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que combatem as infeções (neutropenia)
- Sentir-se agitado
- Mal-estar vulvovaginal

Fale com o seu médico se desenvolver quaisquer outros efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADSTILADRIN

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde que irão preparar e administrar o medicamento.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Proteger os frascos para injetáveis da luz. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior.

Antes de iniciar o procedimento de descongelamento dos frascos para injetáveis:

- Conservar a temperatura inferior a -60 °C.
- Pode ser conservado a -20 ± 5 °C durante um período máximo de três meses. Quando conservado a -20 ± 5 °C, deve anotar-se a data em que foi colocado a -20 ± 5 °C. Além disso, a data em que o medicamento deve ser eliminado, caso não seja utilizado, tem de ficar escrita na embalagem exterior. Estas datas devem ter uma diferença de três meses, mas não devem exceder o prazo de validade original. Esta data de eliminação suplanta o prazo de validade original.

A partir do momento em que o procedimento de descongelamento dos frascos para injetáveis é iniciado

- Manter refrigerado entre 2-8 °C, durante um total de 7 dias (incluindo o tempo de descongelamento) e/ou
- Manter à temperatura ambiente durante um máximo de 24 horas (incluindo o tempo de descongelamento).

Estabilidade durante o uso após ser retirado do frasco para injetáveis

Se não for possível administrar a suspensão pouco depois de esta ter sido retirada do frasco para injetáveis, a solução poderá ser mantida nas seringas durante um máximo de 6 horas, à temperatura ambiente (20-25 °C) e protegida da luz.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura impossibilite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o uso, antes da sua utilização, são da responsabilidade do utilizador.

Para obter pormenores sobre a descongelamento, consulte a informação que se destina aos profissionais de saúde no fim deste folheto.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Os materiais descartáveis que entraram em contacto com ADSTILADRIN devem ser colocados em recipientes de risco biológico para serem destruídos. O equipamento não descartável poderá ser descontaminado de acordo com os procedimentos operacionais normalizados da instituição. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADSTILADRIN

- A substância ativa é o nadofaragene firadenovec. Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de suspensão, com uma concentração de 3×10^{11} partículas virais/ml.
- Os outros excipientes são Syn3NODA, ácido cítrico mono-hidratado (para ajuste do pH) (E 330), citrato de sódio (para ajuste do pH) (E 331), polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 “ADSTILADRIN contém polissorbato 80”), hidroxipropil Betadex (E 459), di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (para ajuste do pH) (E 339), trometamol (para ajuste do pH), sacarose, cloreto de magnésio hexa-hidratado (E 511), glicerol (E 422) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ADSTILADRIN e conteúdo da embalagem

ADSTILADRIN é uma suspensão intravesical. Quando descongelado, ADSTILADRIN é uma suspensão opalescente, incolor.

Os frascos para injetáveis são frascos para injetáveis de vidro Tipo 1, transparentes, de utilização única, com uma rolha de borracha de bromobutil selada com um lacre inviolável.

ADSTILADRIN é fornecido numa embalagem exterior contendo quatro (4) frascos para injetáveis de 20 ml, de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dinamarca

Fabricante

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlândia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Lægemidler 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

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

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@fering.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes e grávidas

Os profissionais de saúde imunocomprometidos, imunodeficientes ou que estejam grávidas, não devem preparar, administrar ou entrar em contacto com ADSTILADRIN, devido ao risco teórico de infeção por adenovírus.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

- Qualquer derrame de ADSTILADRIN deve ser tratado com um agente virucida (tal como, hipoclorito de sódio a 5% ou um desinfetante à base de água oxigenada) durante 30 minutos. O desinfetante deverá estar disponível na zona de preparação e no quarto do doente, em caso de derrame.
- Deve utilizar-se equipamento de proteção individual (incluindo luvas, óculos de proteção, avental ou vestuário de proteção) durante o manuseamento ou a administração de ADSTILADRIN.

Descongelação e tempo de descongelação

Ao descongelar à temperatura ambiente:

Os frascos para injetáveis de ADSTILADRIN congelados descongelam em, aproximadamente, 3-5 horas fora do berço de cartão, quando colocados à temperatura ambiente (20-25 °C) (8-10 horas dentro do berço de cartão). Proteger os frascos para injetáveis da luz, mesmo se forem descongelados fora do berço de cartão.

Ao descongelar no frigorífico:

Os frascos para injetáveis de ADSTILADRIN congelados descongelam em, aproximadamente, 4-5 horas fora do berço de cartão, quando colocados no frigorífico (2-8 °C) (11-13 horas dentro do berço de cartão). O tempo subsequente para que ADSTILADRIN descongelado atinja a temperatura ambiente é de, aproximadamente, 2 horas e 30 minutos fora do berço de cartão (6 horas dentro do berço de cartão).

Não expor os frascos para injetáveis a temperaturas mais elevadas.

Os quatro frascos para injetáveis devem ser inspecionados para ver se existem partículas visíveis e descoloração. A suspensão é límpida a ligeiramente opalescente e poderá conter manchas opalescentes. Não utilizar se forem observadas partículas visíveis em suspensão ou descoloração. Misturar cuidadosamente. Não agitar.

Assim que se iniciar o procedimento de descongelação (entre 2-8 °C e/ou à temperatura ambiente), a data e a hora em que o produto foi colocado e removido de uma condição de conservação específica deverão ser anotadas na embalagem exterior. Ao retirar-se o produto, o tempo remanescente numa condição de conservação específica deverá ser anotado na embalagem exterior.

Material necessário para a instilação

- Quatro (4) frascos para injetáveis de ADSTILADRIN descongelados
- Quatro (4) adaptadores (20 mm) para frascos para injetáveis, ventilados, adequados para um frasco para injetáveis de 30R
- Duas (2) seringas padrão de 50 ou 60 ml, de polipropileno, com fecho Luer, ou uma (1) seringa com fecho Luer de 75 ml ou mais (máx. 100 ml)
- Dois (2) adaptadores de fecho Luer:
 - Um (1) cateter uretral, direito ou intermitente, com uma abertura proximal em funil para acomodar o adaptador de fecho Luer.

- Utilizar apenas cateteres feitos de vinil/PVC (não revestidos ou revestidos com hidrogel), látex de borracha vermelha ou silicone para instilar ADSTILADRIN. Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos.

Preparação

1. Utilizando técnica asséptica, retire a tampa de um frasco para injetáveis de ADSTILADRIN e encaixe um adaptador para frascos para injetáveis ventilado, de acordo com as instruções do fabricante.
2. Encaixe a seringa no adaptador para frascos para injetáveis e transfira o conteúdo do frasco para injetáveis para dentro da seringa. Repita os passos 1-2 para os restantes três (3) frascos para injetáveis até terem sido transferidos 75 ml para dentro de uma (1) ou duas (2) seringas. Os volumes nas seringas não têm de ser iguais.
3. Elimine qualquer volume remanescente de acordo com as precauções universais.
4. Utilize ADSTILADRIN no período de 6 horas após ter transferido o medicamento para dentro da seringa.

Instilação da bexiga com ADSTILADRIN

- É recomendado fazer pré-medicação com um anticolinérgico antes de cada instilação de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN tem de estar à temperatura ambiente antes da administração.
- Antes de administrar ADSTILADRIN ao doente, inserir um cateter urinário, direito ou intermitente, com uma abertura proximal em funil para acomodar o adaptador de fecho Luer.
- Utilizar apenas cateteres feitos de vinil/PVC (não revestidos ou revestidos com hidrogel), látex de borracha vermelha ou silicone para instilar ADSTILADRIN. Não utilizar cateteres revestidos ou embebidos com prata ou com antibióticos.
- Utilizar o cateter para esvaziar a bexiga do doente por completo, antes da instilação com ADSTILADRIN. Não retire o cateter.
- Encaixe a extremidade do fecho Luer do adaptador do cateter na seringa contendo ADSTILADRIN e insira a extremidade afunilada do adaptador do cateter na abertura em funil do cateter.
- Instile 75 ml de ADSTILADRIN lentamente para dentro da bexiga, através do cateter, assegurando que todo o volume é administrado.
- O cateter deve ser retirado após a instilação.
- ADSTILADRIN deve ser retido na bexiga durante 1 hora. Durante o período de retenção de 1 hora, o doente deve ser reposicionado em intervalos de, aproximadamente, 15 minutos, da esquerda para a direita, de costas e sobre o abdómen, de modo a maximizar a exposição da superfície da bexiga. Se, durante o tempo de retenção, o doente apresentar câibras na bexiga ou esvaziamento prematuro, o reposicionamento do doente poderá ser ajustado ou descontinuado.
- Evacue ADSTILADRIN da bexiga como parte da rotina de esvaziamento da bexiga, ou o doente poderá urinar e esvaziar a bexiga por completo depois de ter decorrido 1 hora.
- A urina vazada deve ser desinfetada durante 15 minutos com duas chávenas de um agente virucida antes de se puxar o autoclismo; isto deve ser feito nos primeiros 2 dias após cada tratamento.

Medidas a adotar em caso de exposição acidental

Há que evitar a exposição acidental ao nadofaragene firadenovec, incluindo o contacto com a pele, olhos e membranas mucosas.

- Em caso de exposição acidental da pele, a zona afetada tem de ser cuidadosamente limpa com água e sabão durante, pelo menos, 15 minutos.
- Em caso de exposição acidental dos olhos, a zona afetada tem de ser cuidadosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.
- Em caso de ingestão acidental, lave a boca imediatamente e beba água em abundância.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não usado e os materiais descartáveis que entraram em contacto com ADSTILADRIN devem ser colocados em recipientes de risco biológico para serem destruídos. O equipamento não descartável tem de ser descontaminado de acordo com os procedimentos operacionais normalizados da instituição em relação a riscos biológicos.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL E APRESENTADAS PELA
AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.