

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADSTILADRIN 3×10^{11} particule virale/ml suspensie intravezicală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Nadofaragen firadenovec este un medicament pentru terapie genică care încorporează gena pentru exprimarea proteinei interferon- $\alpha 2b$ uman (IFN $\alpha 2b$) în celulele vezicii urinare. Este un vector adenoviral recombinant de tip 5, nereplicant, care conține ADNc-ul transgenei IFN $\alpha 2b$ sub controlul promotorului imediat-precoce al citomegalovirusului.

Nadofaragen firadenovec este produs în celule renale embrionare umane prin tehnologia ADN-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon conține 20 ml suspensie de nadofaragen firadenovec cu o concentrație de 3×10^{11} particule virale (pv)/ml.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 9,6 mg de polisorbitat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie intravezicală.

Suspensie opalescentă, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ADSTILADRIN este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de vezică urinară non-muscular invaziv (NMIBC - *non-muscle invasive bladder cancer*), care nu răspunde la terapia cu bacil Calmette-Guérin (BCG), cu carcinom in situ (CIS), cu sau fără tumori papilare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și administrat în centre clinice și supravegheat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu NMIBC.

Doze

Doza recomandată de ADSTILADRIN este de 75 ml la o concentrație de 3×10^{11} particule virale (pv)/ml, administrată prin instilare intravezicală la interval de trei (3) luni.

Durata maximă a tratamentului trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate, pentru fiecare pacient în parte. Răspunsul trebuie reevaluat înainte de fiecare instilare, iar administrarea medicamentului trebuie oprită în caz de recurență de grad înalt (HG) sau toxicitate inacceptabilă.

Pretratament anticolinergic

Se recomandă premedicație cu o singură doză de medicament anticolinergic înainte de fiecare instilare (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Insuficiență hepatică sau renală

Siguranța și eficacitatea ADSTILADRIN la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală nu au fost stabilite. Nu se recomandă ajustarea dozei la acești pacienți.

Copii și adolescenți

ADSTILADRIN nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de tratament al NMIBC care nu răspunde la BCG, cu CIS, cu sau fără tumori papilare.

Mod de administrare

ADSTILADRIN este destinat exclusiv instilării intravezicale.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

ADSTILADRIN trebuie decongelat și pregătit pentru instilare intravezicală înainte de administrare. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și administrarea, vezi pct. 6.6.

Instilare intravezicală

- Se introduce în vezică, în condiții aseptice, un cateter urinar drept sau intermitent, cu o deschidere proximală de tip pâlnie, în care se va plasa adaptorul Luer Lock. Pentru instilarea ADSTILADRIN, se vor utiliza numai catetere din vinil/PVC (fără strat de acoperire sau cu strat de hidrogel), latex de cauciuc roșu sau silicon. Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice.
- Se va utiliza cateterul pentru a goli complet vezica urinară înainte de instilare. Nu trebuie să se scoată cateterul, acesta trebuie lăsat în poziție pentru instilarea medicamentului.
- Se atașează capătul Luer Lock al adaptorului cateterului la seringă care conține ADSTILADRIN și se introduce capătul conic al adaptorului cateterului în deschiderea pâlniei cateterului.
- Se vor instila lent 75 ml de ADSTILADRIN în vezică prin cateter, asigurându-se că se administrează volumul complet.
- Scoateți cateterul după instilare.
- ADSTILADRIN se va ține în vezică timp de 1 oră. În perioada de așteptare de 1 oră, se va re poziționa pacientul de pe stânga pe dreapta, pe spate și pe abdomen pentru a maximiza expunerea suprafeței vezicii urinare. Se va re poziționa pacientul aproximativ la interval de 15 minute. Dacă, în timpul perioadei de așteptare, pacientul prezintă crampe vezicale sau urinare prematură, re poziționarea pacientului poate fi ajustată sau oprită.
- ADSTILADRIN se va evacua din vezica urinară prin cateterul urinar, sau pacientul poate urina și goli complet vezica urinară după ce perioada de 1 oră s-a scurs.

- Înainte de a trage apa la toaletă, urina se va dezinfecta timp de 15 minute cu 2 căni de agent virucid (de exemplu, înălbitor de uz casnic). Se va instrui pacientul să facă acest lucru după fiecare urinare în primele 2 zile după fiecare tratament (vezi și pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Risc de cancer de vezică urinară muscular invaziv și metastatic în cazul amânării cistectomiei

Amânarea cistectomiei la pacienții cu CIS, cu sau fără tumori papilare, care nu răspunde la BCG ar putea duce la dezvoltarea unui cancer de vezică urinară invaziv muscular sau metastatic.

Dintre cei 107 pacienți cu CIS tratați cu ADSTILADRIN în Studiul CS-003, 7,5% (n = 8) au progresat spre cancer de vezică urinară muscular invaziv (pT2 sau mai mare) și/sau metastatic la nivelul ganglionilor limfatici (pN+). Patru pacienți au prezentat progresie în timpul tratamentului la momentul primei recurențe, cu un timp median de la prima doză până la progresie de 686 de zile (interval: 76-1178). Cei patru pacienți rămași au fost trecut la un stadiu superior al bolii la momentul cistectomiei, cu un timp median de la persistența sau recurența CIS până la cistectomie de 235 de zile (interval: 64-335).

Dacă pacienții cu CIS care sunt eligibili pentru cistectomie nu au un răspuns complet la tratament după 3 luni sau dacă CIS recidivează, trebuie luată în considerare cistectomia. Riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară muscular invaziv sau metastatic crește cu cât cistectomia este amânată mai mult în prezența unui CIS persistent.

Infecție a tractului urinar

Infecția tractului urinar trebuie exclusă înaintea fiecărei instilări în vezica urinară (inflamația mucoasei vezicale poate crește riscul de diseminare hematologică a ADSTILADRIN). Dacă în timpul tratamentului se diagnostichează o infecție a tractului urinar, tratamentul trebuie întrerupt până când pacientul devine asimptomatic și tratamentul cu antibiotice este finalizat.

Profesioniști din domeniul sănătății imunocompromiși, imunodeficienți și femei gravide

Profesioniștii din domeniul sănătății care sunt imunocompromiși, imunodeficienți sau femeile gravide nu trebuie să pregătească, să administreze sau să intre în contact cu ADSTILADRIN, din cauza riscului teoretic de infecție adenovirală (vezi pct. 6.6).

Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, inclusiv cei cărora li se administrează terapie imunosupresoare, nu trebuie să intre în contact cu ADSTILADRIN, din cauza riscului teoretic de infecție adenovirală.

Eliminarea vectorului

Pacienții trebuie instruiți să adauge două căni de agent virucid (de exemplu, înălbitor de uz casnic, cum ar fi hipoclorit de sodiu 5%) în vasul de toaletă înainte de a urina și să aștepte 15 minute înainte

de a trage apa la toaletă. Acest lucru trebuie făcut în primele 2 zile după fiecare tratament. Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după utilizarea toaletei.

Leziuni ale tractului urinar și contaminare

Din cauza căii de administrare intravezicale, se recomandă precauție pentru a nu traumatiza tractul urinar sau a nu introduce contaminanți în sistemul urinar.

Măsuri contraceptive la bărbați și femei

Pacienții de sex masculin care au parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă cu protecție de tip barieră în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 3 luni după ultima doză, pentru a evita expunerea partenerilor sexuale la virus (vezi pct. 4.6).

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (dublă) în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 6 luni după ultima doză, pentru a evita riscul teoretic de expunere a celulelor fetale la virus (vezi pct. 4.6).

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu ADSTILADRIN nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant.

Pretratament anticolinergic

Se recomandă premedicație cu o singură doză de medicament anticolinergic înainte de fiecare instilare (cu excepția cazurilor în care este contraindicată), pentru a reduce potențialul de iritare a vezicii urinare și a preveni golirea prematură a vezicii urinare.

Excipient cu efect cunoscut

ADSTILADRIN conține polisorbate 80, care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracția la bărbați și femei

Statusul sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu ADSTILADRIN.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (dublă) în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză.

Pacienții de sex masculin care au parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă cu protecție de tip barieră în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nadofaragen firadenovec la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). ADSTILADRIN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu nadofaragen firadenovec.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nadofaragen firadenovec/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ADSTILADRIN, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele clinice referitoare la posibilele efecte ale nadofaragen firadenovec sunt inexistente și nu s-au efectuat studii non-clinice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADSTILADRIN nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost semnele și simptomele tractului urinar inferior, asociate cu procedura de instilare intravezicală, secreții la locul instilării (33,1%), spasm al vezicii urinare (19,7%), micțiune imperioasă (18,5%), hematurie (16,6%), disurie (15,9%), infecție a tractului urinar (14,6%), durere la nivelul tractului urinar inferior (10,8%) și polakiurie (9,6%). În plus, au fost raportate frecvent și alte reacții adverse, cum ar fi fatigabilitate (23,6%), febră (15,9%), frisoane (15,3%), cefalee (15,3%) și diaree (10,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse severe (gradul NCI CTCAE ≥ 3) au fost micțiune imperioasă (1,3%), sincopă (0,6%), hipertensiune arterială (0,6%), spasm al vezicii urinare (0,6%) și incontinență urinară (0,6%).

Cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost sincopa (0,6%).

Frecvența opririi tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 1,3%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la oprirea tratamentului au fost secrețiile la locul instilării (0,6%) și spasmul vezicii urinare (0,6%).

Frecvența întreruperii administrării dozei din cauza reacțiilor adverse a fost de 34,4%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea administrării dozei au fost secrețiile la locul instilării (24,2%), micțiunea imperioasă (8,3%), spasmul vezicii urinare (8,3%) și incontinența urinară (2,5%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În studiul pivot, cu un singur braț de tratament, CS-003, 157 pacienți au fost expuși la ADSTILADRIN. Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse identificate la pacienții cu NMIBC care nu răspunde la BCG. Dacă nu se precizează altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele identificate la 157 pacienți expuși la nadofaragen firadenovec, pe o durată mediană a tratamentului de 3,4 luni în studiul clinic CS-003. Frecvențele reacțiilor adverse din studiul clinic CS-003 se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele, unde o parte din evenimentele pentru o reacție adversă pot avea alte cauze decât medicamentul, cum ar fi boala, procedura de instilare, alte medicamente sau cauze neconexe.

Reacțiile adverse sunt clasificate utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de grupa de frecvență. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte

frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, Neutropenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Sincopă, Amețeală, Parestezie
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, Durere abdominală ¹
	Frecvente	Greață, Vărsături, Defecare imperioasă, Durere gastro-intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Transpirații nocturne, Hiperhidroză, Dermatită alergică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, Artralgie Durere la nivelul extremităților, Slăbiciune musculară, Rigiditate musculo-scheletică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Spasm al vezicii urinare, Micțiune imperioasă, Hematurie ² , Disurie, Durere în partea inferioară a tractului urinar ³ , Polakiurie
	Frecvente	Incontinență urinară ⁴ , Nicturie, Retenție urinară, Hemoragie a tractului urinar, Miros anormal al urinei, Cistită non-infecțioasă
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Disconfort vulvo-vaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Secreții la locul instilării, Fatigabilitate ⁵ , Pirexie, Frisoane
	Frecvente	Durere, Boală pseudogripală

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Stare generală de rău, Intoleranță la medicament
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere a debitului urinar

1 Include durere abdominală, durere abdominală în partea superioară, durere abdominală în partea inferioară și disconfort abdominal

2 Include hematurie și sânge prezent în urină

3 Include durere la nivelul vezicii urinare, durere uretrală, disconfort vezical și iritație vezicală

4 Include incontinență urinară și incontinență de urgență

5 Include fatigabilitate și astenie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sincopa (0,6%) a fost raportată ca reacție adversă cu debut la 4 zile de la tratament. O cădere rezultată în urma pierderii conștienței a dus la vătămări care au necesitat îngrijiri medicale de urgență. Sincopa - s-a remis la 3 zile de la debut și nu a recidivat în urma tratamentelor ulterioare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu supradozajul cu ADSTILADRIN în studiile clinice. În cazul unei suspiciuni de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse, tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, terapie celulară și genică antineoplazică, codul ATC: L01XL10.

Mecanism de acțiune

ADSTILADRIN este o terapie genică bazată pe vector adenoviral recombinant de tip 5, nereplicant, care conține transgena umană IFN α 2b. Administrarea intravezicală a ADSTILADRIN determină pătrunderea particulelor virale în celulele tumorale și în uroteliul care alcătuiesc suprafața luminală a vezicii urinare, ducând la exprimarea proteinei IFN α 2b de către aceste celule. În celulele transduse, ADN-ul viral nu se integrează în genom. Tratamentul cu nadofaragen firdenovec a demonstrat efecte antitumorale la șoareci cu xenogrefe de vezică urinară (celule canceroase).

Efecte farmacodinamice

Markerul farmacodinamic IFN α 2b a fost prezent în urină la toți pacienții din studiile de fază 1 și 2, cu excepția a doi pacienți la cel mai mic nivel de doză din studiul de fază 1 (3×10^9 pv/ml). Proteina IFN α 2b din urină a fost detectată până în ziua 12 după administrarea dozei.

Concentrații serice cuantificabile de proteină IFN α 2b au fost detectate la un subset de pacienți (4 din 17) în studiul de fază 1. Gradul de expunere a fost scăzut și tranzitoriu, cu o durată maximă de expunere de 96 de ore după administrarea dozei. În studiul de fază 2, 12 din 40 de pacienți au avut valori serice măsurabile ale proteinei IFN α 2b în luna 1, ziua 2, și 2 din 40 de pacienți până în ziua 12.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ADSTILADRIN au fost evaluate în Studiul CS-003 (NCT02773849), un studiu pivot, în regim deschis, cu un singur braț, multicentric, efectuat la 157 pacienți cu NMIBC de grad înalt (HG) care nu răspunde la BCG. Studiul a inclus 107 pacienți cu carcinom in situ (CIS), cu sau fără tumori Ta sau T1 de grad înalt concomitente (CIS ± Ta/T1), iar 103 dintre acești pacienți au fost evaluați din punct de vedere al eficacității.

NMIBC cu risc înalt și care nu răspunde la BCG a fost definit ca persistență a bolii după o terapie adecvată cu BCG, recurență a bolii după o stare inițială fără tumoră după o terapie adecvată cu BCG sau boală T1 după un singur ciclu de inducție cu BCG. Administrarea adecvată a terapiei cu BCG a fost definită ca administrarea a cel puțin cinci din șase doze dintr-un ciclu inițial de inducție, plus oricare dintre următoarele: cel puțin două din trei doze de terapie de întreținere sau cel puțin două din șase doze dintr-un al doilea ciclu de inducție. Înainte de tratament, toți pacienții fuseseră supuși rezecției transuretrale a tumorii vezicale (TURBT), pentru a îndepărta pe deplin boala rezecabilă (componentele Ta și T1). A fost admis CIS rezidual (componente Tis) care nu a putut fi rezecat complet. Studiul a exclus pacienții cu carcinom urotelial extravezical (adică uretră, ureter sau pelvis renal), muscular invaziv (T2-T4) sau metastatic.

Obiectivul principal a fost evaluarea ratei de răspuns complet (RC) (definită prin rezultate negative pentru cistoscopie, cu TURBT/biopsii, după caz, și citologie urinară). Obiectivul secundar a fost evaluarea durabilității RC.

Statusul bolii a fost evaluat la interval de 3 luni prin cistoscopie, citologie și biopsii atunci când a fost indicat din punct de vedere clinic. Biopsiile vezicale obligatorii au fost efectuate la pacienții care au menținut răspunsul la tratament în luna 12.

Pacienților li s-a administrat tratament cu ADSTILADRIN (75 ml instilare intravezicală cu 3×10^{11} particule virale/ml, vezi pct. 4.2) la interval de trei luni, timp de 12 luni, în absența recurenței HG. Tuturor pacienților li s-a oferit posibilitatea de a continua tratamentul cu ADSTILADRIN în absența recurenței HG și au fost monitorizați din punct de vedere al siguranței, indiferent de continuarea tratamentului, timp de până la 5 ani de la prima doză.

Caracteristicile populației de studiu cu CIS pentru evaluarea eficacității (n=103) au fost vârsta mediană de 71 ani (variind între 44 și 89 ani), 76,7% având vârsta de 65 de ani și peste. 88,3% dintre pacienți au fost bărbați și 11,7% femei. Modelul tumoral la intrarea în studiu a fost CIS cu T1 (4,9%), CIS cu Ta de grad înalt (18,4%) și doar CIS (76,7%). Numărul median de instilări BCG anterioare a fost de 12 (interval 8 - 18).

ADSTILADRIN a atins criteriul principal final de evaluare reprezentat de răspunsul complet în luna 3 la pacienții cu CIS ± Ta/T1.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate privind eficacitatea din Studiul CS-003

Parametrul de evaluare a eficacității	ADSTILADRIN (n=103)
Rata de răspuns complet^a în luna 3, % (n)	53,4% (55)
(ÎI 95%)	(43,3, 63,3)
Durata răspunsului^b	-
Mediana în luni ^c (interval)	9,7% (3, 61)
% (n) cu durată ≥12 luni ^d	45,5% (25)

^a RC a fost obținut atunci când citologia urinară a fost negativă și nu au fost vizualizate leziuni prin cistoscopie și/sau biopsiile vezicii urinare (dacă au fost efectuate) au fost negative.

^b Pe baza a 55 de pacienți care au obținut un răspuns complet.

^c Reflectă perioada de la momentul obținerii răspunsului complet.

^d Valoarea nominală pentru vizita de evaluare a eficacității de la momentul primei instilări cu ADSTILADRIN.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADSTILADRIN la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul neoplasmelor maligne ale vezicii urinare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu a existat nicio expunere sistemică detectabilă la ADN-ul derivat din vector la pacienții din studiile clinice de fază 1 și 2, cu excepția a 1 din 40 pacienți din studiul clinic de fază 2.

ADN-ul specific vectorului a fost prezent în urina majorității pacienților din studiul clinic de fază 1 și a tuturor pacienților din studiul clinic de fază 2. Prezența a fost corelată cu valoarea dozei. ADN-ul specific vectorului a persistat timp de cel puțin 14 zile în studiul de fază 1 și cel puțin 12 zile în studiul de fază 2. 3 din 23 (13%) pacienți din studiul de fază 2 au avut test pozitiv pentru ADN-ul specific vectorului, înainte de a doua doză.

Excipientul Syn3NODA sporește pătrunderea eficientă a adenovirusului în celulele uroteliale. Expunerea sistemică la Syn3NODA a fost evaluată în studiul de fază 1 și s-a constatat a fi tranzitorie, cu o valoare medie a $t_{1/2}$ pentru eliminare de 8,4 ore, fără dovezi de retenție.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate desfășurat la maimuțe, administrarea intravezicală de nadofaragen firadenovec a cauzat inflamație ușoară până la moderată a tractului urinar, inclusiv inflamație cronică la nivelul tunicii musculare, ulceratii și modificări tisulare (hiperplazie urotelială și vacuolizare citoplasmatică) după prima și a doua doză. După o perioadă de recuperare de 2 luni de la administrarea celei de-a doua doze, s-a observat o remitere parțială, inflamația urotelială fiind minimă și fibroza în lamina propria a vezicii urinare persistând la câteva animale.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu nadofaragen firadenovec.

Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu nadofaragen firadenovec. Excipientul Syn3NODA s-a distribuit în ovar și uter la femelele de șobolan și în testicule și prostată la masculii de iepure după administrarea intravezicală. Nadofaragen firadenovec s-a distribuit în ovar la femelele de maimuță și în testicule la masculii de maimuță după administrarea intravezicală. În studiile privind toxicitatea după doze repetate cu Syn3NODA, nu au existat constatări macroscopice sau histopatologice legate de tratament în țesuturile sistemului reproducător al șobolanilor (studiu cu administrare i.v., numai Syn3NODA) sau maimuțelor cynomolgus (studiu cu administrare intravezicală) la expuneri de până la 143 și 124 de ori, și de 47 și 57 de ori mai mari decât valoarea ASC sistemică clinică la femele și masculi de maimuță, femele de șobolan și, respectiv, masculi de șobolan. Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate cu nadofaragen firadenovec, nu au existat constatări macroscopice sau histopatologice legate de tratament în țesuturile sistemului reproducător al maimuțelor cynomolgus la expuneri de până la 11 ori mai mari decât doza sistemică clinică.

S-a demonstrat că Syn3NODA nu este genotoxic, atât în testele *in vitro* (mutagenitate bacteriană și aberații cromozomiale în limfocitele umane), cât și într-un studiu *in vivo* pe micronuclei de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Syn3NODA ([N-(3-colamidopropil)-N-(3-lactobionamidopropil)]-colamidă)
Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului) (E 330)
Citrat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E 331)
Polisorbat 80 (E 433)
Hidroxipropilbetadex (E 459)
Fosfat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului) (E 339)
Trometamol (pentru ajustarea pH-ului)
Sucroză
Clorură de magneziu hexahidrat (E 511)
Glicerol (E 422)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice. În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Condiții de păstrare temporară pentru flacoanele sigilate

Medicamentul poate fi păstrat la $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ pentru o perioadă maximă de trei luni, fără a depăși data de expirare inițială înscrisă pe flacon și cutie.

Când este păstrat la $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, trebuie notată data punerii la $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. În plus, data la care medicamentul trebuie aruncat dacă nu este utilizat trebuie înscrisă pe cutie. Aceste date trebuie să fie înregistrate la un interval de trei luni, dar nu trebuie să depășească data de expirare inițială. Această dată de eliminare înlocuiește data de expirare inițială.

După inițierea procedurii de decongelare a flaconului, ADSTILADRIN poate fi păstrat:

- la frigider la $2-8^{\circ}\text{C}$ timp de șapte zile în total și
- la temperatura camerei timp de maximum 24 ore, inclusiv timpul de decongelare.
- a nu se recongela flacoanele odată ce s-a început decongelarea.

Flacoanele pot fi mutate între frigider și temperatura camerei dacă nu se depășește timpul total permis de păstrare în fiecare condiție (24 ore la temperatura camerei și 7 zile la frigider, inclusiv timpul de decongelare).

Stabilitatea în cursul utilizării după extragerea din flacon

Dacă nu se poate administra suspensia la scurt timp după extragere, soluția poate fi păstrată în seringi timp de până la 6 ore la temperatura camerei ($20-25^{\circ}\text{C}$), protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul contaminării microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub -60°C .

A se proteja flacoanele de lumină. A se ține flacoanele în cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale flacoanelor sigilate și după extragerea din flacon, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

20 ml suspensie intravezicală într-un flacon monodoză din sticlă transparentă de tip 1, cu dop din cauciuc bromobutilic, prevăzut cu un sigiliu din aluminiu cu sistem de siguranță.

Fiecare cutie conține patru flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

- Orice scurgeri de ADSTILADRIN trebuie tratate cu un agent virucid (cum ar fi hipoclorit de sodiu 5% sau dezinfectant pe bază de peroxid de hidrogen) timp de 30 minute. În zona de pregătire și în camera pacientului trebuie să existe dezinfectant în caz de scurgeri.
- În timpul manipulării sau administrării ADSTILADRIN, trebuie purtat echipament individual de protecție (inclusiv mănuși, ochelari de protecție, șorț sau îmbrăcăminte de protecție).
- Profesioniștii din domeniul sănătății care sunt imunocompromiși, imunodeficienți sau gravidele nu trebuie să prepare, să administreze sau să intre în contact cu ADSTILADRIN.

Decongelarea și timpul de decongelare

În cazul decongelării la temperatura camerei:

Flacoanele congelate se vor decongela în aproximativ 3-5 ore, în afara suportului de carton, atunci când sunt plasate la temperatura camerei ($20-25^{\circ}\text{C}$) (8-10 ore în interiorul suportului). A se proteja flacoanele de lumină, chiar și când sunt decongelate în afara suportului din carton.

În cazul decongelării în frigider:

Flacoanele congelate de ADSTILADRIN se vor decongela în aproximativ 4-5 ore, în afara suportului de carton, când sunt plasate la frigider (până la 8°C) (11-13 ore în interiorul suportului). Timpul ulterior pentru aducerea ADSTILADRIN decongelat la temperatura camerei este de aproximativ 2 ore și 30 minute în afara suportului de carton (6 ore în interiorul suportului).

Nu expuneți flacoanele la temperaturi mai mari.

Toate cele patru flacoane trebuie inspectate pentru a depista eventualele particule vizibile și modificări de culoare. Suspensia este limpede până la ușor opalescentă și poate conține flocoane opalescente. Nu utilizați dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare. Amestecați ușor. A nu se agita.

Odată ce procedura de decongelare este inițiată (la $2-8^{\circ}\text{C}$ și/sau la temperatura camerei), data și ora pentru punerea și scoaterea medicamentului din condițiile de păstrare specificate trebuie notate pe cutie. La scoaterea medicamentului, timpul rămas în condițiile specifice de păstrare trebuie notat pe cutie.

Articole necesare pentru instilare

- Patru (4) flacoane decongelate de ADSTILADRIN
- Patru (4) adaptoare pentru flacoane cu ventilație (20 mm), potrivite pentru un flacon 30R

- Două (2) seringi standard Luer Lock din polipropilenă de 50 sau 60 ml sau o (1) seringă Luer Lock mai mare sau egală cu 75 ml (maximum 100 ml)
- Două (2) adaptoare Luer Lock:
 - Un (1) cateter uretral drept sau intermitent cu o deschidere proximală de tip pâlnie, în care se va plasa adaptorul Luer Lock.
 - Pentru instilarea ADSTILADRIN, se vor utiliza numai catetere din vinil/PVC (fără strat de acoperire sau cu strat de hidrogel), latex de cauciuc roșu sau silicon. Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice.

Se vor respecta precauțiile universale privind riscul biologic la manipulare. Profesioniștii din domeniul sănătății care sunt imunocompromiși, imunodeficienți sau femeile gravide nu trebuie să pregătească, să administreze sau să intre în contact cu ADSTILADRIN.

Pregătirea

1. Utilizând o tehnică aseptică, scoateți capacul unui flacon de ADSTILADRIN și atașați un adaptor pentru flacon cu orificiu de ventilație, conform instrucțiunilor producătorului.
2. Conectați seringă la adaptorul pentru flacon și extrageți conținutul flaconului în seringă. Repetați pașii 1-2 pentru celelalte trei (3) flacoane până când s-au extras 75 ml într-una (1) sau două (2) seringi. Volumele din seringi nu trebuie să fie egale.
3. Aruncați orice cantitate rămasă conform procedurilor standard de operare ale unității (vezi mai jos Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului).
4. Utilizați ADSTILADRIN în decurs de 6 ore de la extragerea în seringă.

Instilarea vezicii urinare cu ADSTILADRIN

- Se recomandă premedicație cu un agent anticolinergic înainte de fiecare instilare de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN trebuie adus la temperatura camerei înainte de administrare.
- Înainte de a administra ADSTILADRIN pacientului, introduceți un cateter urinar drept sau intermitent cu o deschidere proximală de tip pâlnie, în care se va plasa adaptorul Luer Lock în vezica urinară, în condiții aseptice.
- Pentru instilarea ADSTILADRIN se vor utiliza numai catetere din vinil/PVC (fără strat de acoperire sau cu strat de hidrogel), latex de cauciuc roșu sau silicon. Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice.
- Se va utiliza cateterul pentru a goli complet vezica urinară a pacientului înainte de instilare. Nu scoateți cateterul.
- Se atașează capătul Luer Lock al adaptorului cateterului la seringă care conține ADSTILADRIN și se introduce capătul conic al adaptorului cateterului în deschiderea pâlniei cateterului.
- Se vor instila lent 75 ml de ADSTILADRIN în vezică prin cateter, asigurându-se că se administrează volumul complet.
- Scoateți cateterul după instilare.
- ADSTILADRIN se va ține în vezică timp de 1 oră. În perioada de așteptare de 1 oră, se va re poziționa pacientul aproximativ la interval de 15 minute de pe stânga pe dreapta, pe spate și pe abdomen pentru a maximiza expunerea suprafeței vezicii urinare. Dacă pacientul prezintă crampe vezicale sau urinare prematură în timpul perioadei de așteptare, re poziționarea pacientului poate fi ajustată sau oprită.
- ADSTILADRIN se va evacua din vezica urinară prin cateterul urinar, sau pacientul poate urina și goli complet vezica urinară după ce perioada de 1 oră s-a scurs.
- Urina eliminată trebuie dezinfectată timp de 15 minute cu 2 căni de agent virucid (de exemplu, înălbitor de uz casnic), înainte de a trage apa la toaletă. Se va instrui pacientul să facă acest lucru după fiecare urinare în primele 2 zile după fiecare tratament.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la nadofaragen firadenovec, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele.

- În caz de contact accidental cu pielea, zona afectată trebuie curățată temeinic cu apă și săpun timp de cel puțin 15 minute.
- În caz de contact accidental cu ochii, zona afectată trebuie clătită temeinic cu apă timp de cel puțin 15 minute.
- În caz de ingerare accidentală, se clătește imediat gura și se bea multă apă.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu ADSTILADRIN trebuie puse în recipiente pentru materiale periculoase din punct de vedere biologic, pentru distrugere. Echipamentele de unică folosință trebuie decontaminate conform procedurilor standard de operare pentru riscuri biologice ale unității.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2035/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlanda

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța ADSTILADRIN la pacienții adulți cu NMIBC care nu răspunde la BCG, cu CIS, cu sau fără tumori papilare, deținătorul autorizației de punere pe piață va depune raportul primar de studiu clinic pentru studiul ABLE-22, un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, în regim deschis, inclusiv din Brațul 1 cu nadofaragen fîradenovec în monoterapie: i) rata RC în luna 3 (excluzând reinducția) și durata acestor răspunsuri; și ii) datele de siguranță.	31 martie 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADSTILADRIN 3×10^{11} particule virale/ml suspensie intravezicală
nadofaragen firadenovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 20 ml nadofaragen firadenovec sub formă de suspensie cu o concentrație de 3×10^{11} particule virale/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Syn3NODA, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, polisorbit 80, hidroxipropilbetadex, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, trometamol, sucroză, clorură de magneziu hexahidrat, glicerol și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie intravezicală

20 ml x 4 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare
Administrare intravezicală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se proteja de lumină. A se ține flacoanele în cutie.

A se păstra la temperaturi sub -60°C.

Mai jos poate fi înregistrată perioada de valabilitate rămasă în diferite condiții de depozitare.

Data mutării la -20 ± 5°C: _ / _ / _

Noua dată de expirare (trei luni după mutarea la -20 ± 5°C): _ / _ / _

După inițierea decongelării:

Temp.	Data + ora de început	Data + ora de sfârșit	Timp rămas

După decongelare, timpul total de păstrare în fiecare condiție nu trebuie să depășească 7 zile la 2-8°C și 24 de ore la 20-25°C.

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu ADSTILADRIN trebuie puse în recipiente pentru materiale periculoase din punct de vedere biologic, pentru distrugere.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2035/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADSTILADRIN 3×10^{11} particule virale/ml suspensie intravezicală
nadofaragen firadenovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 20 ml nadofaragen firadenovec sub formă de suspensie cu o concentrație de 3×10^{11} particule virale/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Syn3NODA, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, polisorbit 80, hidroxipropilbetadex, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, trometamol, sucroză, clorură de magneziu hexahidrat, glicerol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie intravezicală

20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare
Administrare intravezicală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se proteja de lumină. A se ține flacoanele în cutie.

A se păstra la temperaturi sub -60°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.
Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu ADSTILADRIN trebuie puse în recipiente pentru materiale periculoase din punct de vedere biologic, pentru distrugere.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2035/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ADSTILADRIN 3×10^{11} particule virale/ml suspensie intravezicală nadofaragen firadenovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADSTILADRIN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ADSTILADRIN
3. Cum se administrează ADSTILADRIN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADSTILADRIN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADSTILADRIN și pentru ce se utilizează

ADSTILADRIN este o terapie genică și conține substanța activă nadofaragen firadenovec.

ADSTILADRIN este utilizat la adulți pentru tratamentul cancerului de vezică urinară non-invaziv muscular. În cancerul de vezică urinară non-muscular invaziv, celulele canceroase se găsesc în țesutul care căptușește interiorul vezicii urinare, însă nu s-au răspândit la pereții vezicii urinare. Se utilizează la adulții al căror cancer nu a răspuns la tratamentul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG, o soluție utilizată pentru a stimula sistemul imunitar, adică apărarea naturală a organismului, în tratamentul cancerului de vezică urinară) sau a recidivat după acesta.

Substanța activă din ADSTILADRIN, nadofaragen firadenovec, se bazează pe un virus care a fost modificat astfel încât să nu se poată răspândi în organism. Virusul livrează o copie funcțională a genei care furnizează instrucțiuni pentru producerea proteinei interferon- α 2b (IFN α 2b) în celulele de la suprafața vezicii urinare. Acest lucru permite vezicii urinare să producă proteina IFN α 2b, care încetinește sau oprește creșterea celulelor canceroase și ajută totodată la stimularea sistemului imunitar pentru a le ataca.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ADSTILADRIN

Nu trebuie să vi se administreze ADSTILADRIN

- dacă sunteți alergic la nadofaragen firadenovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Risc de agravare a cancerului dacă intervenția chirurgicală de îndepărtare a întregii vezici urinare sau a unei părți din aceasta este amânată după tratamentul cu acest medicament.

Înainte să vi se administreze ADSTILADRIN, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- sunteți imunocompromis sau imunodeficient (când capacitatea sistemului dumneavoastră imunitar de a combate infecțiile este redusă). Medicul dumneavoastră va evalua dacă trebuie să vi se administreze ADSTILADRIN.
- aveți o infecție a tractului urinar Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți semne de infecție sau inflamație a vezicii urinare sau a rinichilor, înaintea sau în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN, inclusiv:
 - urină cu aspect tulbure sau sânge în urină;
 - durere sau senzație de arsură la urinare;
 - febră
 - presiune sau crampe în partea de jos a abdomenului sau a spatelui
 - o nevoie puternică de a urina des, chiar și imediat după ce vezica urinară s-a golit.

Dacă vi se diagnostichează o infecție a tractului urinar în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN, medicul dumneavoastră va întrerupe tratamentul până când terminați tratamentul cu antibiotice și infecția tractului urinar este vindecată.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza ADSTILADRIN.

După ce vi s-a administrat ADSTILADRIN:

- în primele 2 zile după ce vi s-a administrat ADSTILADRIN, trebuie să adăugați două căni de înălbitor de uz casnic (de exemplu, hipoclorit de sodiu 5%) în vasul de toaletă, înainte de a urina. După ce ați urinat, așteptați 15 minute înainte de a trage apa la toaletă. Nu uitați să vă spălați pe mâini după utilizarea toaletei. Acest lucru este necesar din cauza riscului teoretic ca substanța activă din ADSTILADRIN să fie excretată temporar prin urină.
- nu trebuie să donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Copii și adolescenți

Utilizarea ADSTILADRIN la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată, deoarece boala pentru care este indicat tratamentul apare numai la adulți.

ADSTILADRIN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra ADSTILADRIN.

Sarcina

ADSTILADRIN nu este recomandat dacă sunteți gravidă sau dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați metode contraceptive (contracepție) eficiente. Datele provenite din utilizarea ADSTILADRIN la femeile gravide sunt inexistente. Nu se cunoaște dacă utilizarea ADSTILADRIN este sigură în timpul sarcinii sau dacă poate dăuna copilului nenăscut.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați contracepție eficientă (dublă, adică două metode contraceptive care se utilizează împreună, în mod obișnuit o metodă contraceptivă de tip barieră alături de contraceptive hormonale) în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 6 luni după ce vis-a administrat ultima doză. Medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a vi se administra ADSTILADRIN.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ADSTILADRIN trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să continuați alăptarea în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN.

Bărbați

Utilizați contracepție eficientă de tip barieră în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 3 luni după ce vi s-a administrat ultima doză. De asemenea, nu trebuie să donați spermă în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 3 luni după ce vi s-a administrat ultima doză.

Parteneri

Partenerii trebuie să evite contactul cu sperma în timpul tratamentului cu ADSTILADRIN și timp de 3 luni după ce vi s-a administrat ultima doză. Acest lucru este necesar pentru a preveni contactul partenerilor dumneavoastră cu virusul.

Dacă partenera dumneavoastră poate rămâne gravidă, trebuie să utilizeze contracepție eficientă (dublă) cât timp vi se administrează tratamentul cu ADSTILADRIN și timp de 6 luni după ce vi s-a administrat ultima doză. Acest lucru are rolul de a preveni riscul teoretic de expunere a celulelor fetale la virus.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre ce metode contraceptive sunt potrivite.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca ADSTILADRIN să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

ADSTILADRIN conține polisorbate 80

ADSTILADRIN conține un excipient numit polisorbate 80. Polisorbatați pot determina reacții alergice.

3. Cum se administrează ADSTILADRIN

Tratamentul cu ADSTILADRIN va fi supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu cancer de vezică urinară non-muscular invaziv.

Tratamentul cu ADSTILADRIN se administrează cu o doză de 3×10^{11} particule virale/ml, cu un volum de 75 ml instilat în vezica urinară. Tratamentul vă va fi administrat la interval de trei luni, până când nu mai răspundeți la tratament sau până când nu mai puteți tolera tratamentul.

Înainte să vi se administreze ADSTILADRIN

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze un alt medicament (un așa-numit agent anticolinergic) înainte de a vi se administra ADSTILADRIN. Acest medicament este administrat pentru a reduce posibila iritație a vezicii urinare și pentru a vă împiedica să urinați atunci când vi se administrează ADSTILADRIN. Luați acest medicament așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Cum vi se administrează ADSTILADRIN

- Un cateter urinar (tub flexibil) va fi introdus în vezica urinară pentru a o goli de urină.
- ADSTILADRIN va fi administrat lent în vezica urinară prin cateterul urinar, care va fi îndepărtat după ce este administrat tot medicamentul.
- ADSTILADRIN va fi lăsat în vezica urinară timp de 1 oră, iar medicul dumneavoastră vă poate cere să vă schimbați poziția de pe stânga pe dreapta și de pe spate pe burtă. Acest lucru se face pentru a se asigura faptul că ADSTILADRIN ajunge pe întreaga suprafață a vezicii urinare.
- Dacă aveți crampe la vezică sau urinați în timpul procedurii, medicul dumneavoastră vă poate cere să vă schimbați poziția.
- După 1 oră, medicul dumneavoastră vă va goli vezica urinară cu un cateter urinar sau vă poate cere să urinați.

Dacă vi se administrează mai mult ADSTILADRIN decât trebuie

Întrucât acest medicament vă este administrat de un medic, este puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră va trata simptomele, după cum este necesar.

Dacă omiteți o programare pentru administrarea de ADSTILADRIN

- Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră pentru a vă reprograma consultația.
- Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă încetați să vi se administreze ADSTILADRIN

Încetarea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu încetați tratamentul cu ADSTILADRIN decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea ADSTILADRIN:

Într-un studiu clinic, s-a raportat leșin (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane) ca reacție adversă gravă. Solicitați imediat asistență medicală dacă leșinați.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scurgere de lichid din locul unde a fost administrat medicamentul (secreții la locul instilării)
- Senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Febră (pirexie)
- Frisoane
- Con tracție involuntară a mușchiului vezicii urinare (spasm al vezicii urinare)
- Nevoie bruscă de a urina (micțiune imperioasă)
- Sânge în urină (hematurie)
- Durere la urinare (disurie)
- Durere în părțile corpului care acumulează și elimină urina (durere în partea inferioară a tractului urinar)
- Urinare anormal de frecventă (polakiurie)
- Diaree
- Durere abdominală (de burtă)
- Durere de cap
- Infecție în părțile corpului care acumulează și elimină urina (infecție a tractului urinar)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere
- Boală asemănătoare gripei
- Stare generală de rău (maleză)
- Intoleranță la medicament
- Lipsă a controlului asupra urinării (incontinență urinară)
- Nevoie de a urina noaptea (nicturie)
- Incapacitate de a goli complet vezica urinară (retenție urinară)
- Sângerare în părțile corpului care acumulează și elimină urina (hemoragie a tractului urinar)
- Miros anormal al urinei
- Inflamație a vezicii urinare care poate provoca durere și disconfort la urinare (cistită non-infecțioasă)

- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Nevoie urgentă de a defeca (defecare imperioasă)
- Durere de stomac și intestine (gastro-intestinală)
- Amețeală
- Leșin (sincopă)
- Senzații precum amorțeală, furnicături și înțepături (parestezie)
- Durere musculară (mialgie)
- Durere articulară (artralgie)
- Durere la nivelul degetelor de la mâini, degetelor de la picioare, labei piciorului, mâinilor (durere la nivelul extremităților)
- Slăbiciune musculară
- Rigiditate la nivelul mușchilor, oaselor și articulațiilor (rigiditate musculo-scheletică)
- Transpirații nocturne
- Transpirație excesivă (hiperhidroză)
- Inflamație alergică a pielii (dermatită alergică)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Bufeuri
- Eliminarea unei cantități excesive de urină (creștere a debitului urinar)
- Scădere a poftei de mâncare
- Valori scăzute ale trombocitelor din sânge, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- Valori scăzute ale neutrofilelor, un tip de leucocite care combat infecțiile (neutropenie)
- Senzație de neliniște
- Disconfort vulvo-vaginal

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADSTILADRIN

Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății care vor pregăti și administra medicamentul.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se proteja flacoanele de lumină. A se ține flacoanele în cutie.

Înainte de inițierea procedurii de decongelare a flaconului

- A se păstra la temperaturi sub -60°C .
- Se poate păstra la temperaturi de $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ pentru o perioadă de maximum trei luni. Când este păstrat la $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, trebuie notată data punerii la $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. În plus, data la care medicamentul trebuie aruncat, dacă nu este utilizat, trebuie înscrisă pe cutie. Aceste date trebuie să fie înregistrate la un interval de trei luni, dar nu trebuie să depășească data de expirare inițială. Această dată de eliminare înlocuiește data de expirare inițială.

După inițierea procedurii de decongelare a flaconului

- A se ține la frigider la 2-8°C timp de 7 zile în total (inclusiv timpul de decongelare) și/sau
- A se ține la temperatura camerei timp de maximum 24 ore (inclusiv timpul de decongelare).

Stabilitatea în cursul utilizării după extragerea din flacon

Dacă nu se poate administra suspensia la scurt timp după extragere, soluția poate fi păstrată în seringi timp de până la 6 ore la temperatura camerei (20-25°C), protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul contaminării microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

Pentru detalii privind decongelarea, consultați informațiile destinate profesioniștilor din domeniul sănătății de la sfârșitul acestui prospect.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Materialele de unică folosință care au intrat în contact cu ADSTILADRIN trebuie puse în recipiente pentru materiale periculoase din punct de vedere biologic, pentru distrugere. Echipamentele de unică folosință pot fi decontaminate conform procedurilor standard de operare ale unității. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADSTILADRIN

- Substanța activă este nadofaragen firadenovec. Fiecare flacon conține 20 ml suspensie cu o concentrație de 3×10^{11} particule virale/ml.
- Ceilalți excipienți sunt Syn3NODA, acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului) (E 330), citrat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E 331), polisorbat 80 (E 433) (vezi pct. 2 „ADSTILADRIN conține polisorbat 80”), hidroxipropilbetadex (E 459), fosfat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului) (E 339), trometamol (pentru ajustarea pH-ului), sucroză, clorură de magneziu hexahidrat (E 511), glicerol (E 422) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ADSTILADRIN și conținutul ambalajului

ADSTILADRIN este o suspensie intravezicală. După decongelare, ADSTILADRIN este o suspensie opalescentă și incoloră.

Flacoanele sunt de unică folosință, din sticlă transparentă de tip 1, cu dop din cauciuc bromobutalic, prevăzute cu un sigiliu cu sistem de siguranță.

ADSTILADRIN este furnizat într-o cutie care conține patru (4) flacoane de unică folosință a câte 20 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemarca

Fabricantul

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Ferring Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: +49 431 5852 0
info-service@ferring.de

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
Registros@ferring.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.

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

Tel: +386 1 5899 100
regulatory@salus.eu

Ísland

Vistor chf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Profesioniști din domeniul sănătății imunocompromiși, imunodeficienți și femei gravide

Profesioniștii din domeniul sănătății care sunt imunocompromiși, imunodeficienți sau femeile gravide nu trebuie să pregătească, să administreze sau să intre în contact cu ADSTILADRIN, din cauza riscului teoretic de infecție adenovirală.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

- Orice scurgeri de ADSTILADRIN trebuie tratate cu un agent virucid (cum ar fi hipoclorit de sodiu 5% sau dezinfectant pe bază de peroxid de hidrogen) timp de 30 minute. În zona de pregătire și în camera pacientului trebuie să existe dezinfectant în caz de scurgeri.

- În timpul manipulării sau administrării ADSTILADRIN, trebuie purtat echipament individual de protecție (inclusiv mănuși, ochelari de protecție, șorț sau îmbrăcăminte de protecție).

Decongelarea și timpul de decongelare

În cazul decongelării la temperatura camerei:

Flacoanele congelate de ADSTILADRIN se vor decongela în aproximativ 3-5 ore, în afara suportului de carton, atunci când sunt plasate la temperatura camerei (20-25°C) (8-10 ore în interiorul suportului). A se proteja flacoanele de lumină, chiar și când sunt decongelate în afara suportului din carton.

În cazul decongelării în frigider:

Flacoanele congelate de ADSTILADRIN se vor decongela în aproximativ 4-5 ore, în afara suportului de carton, când sunt plasate la frigider (2-8°C) (11-13 ore în interiorul suportului). Timpul ulterior pentru aducerea ADSTILADRIN decongelat la temperatura camerei este de aproximativ 2 ore și 30 minute în afara suportului de carton (6 ore în interiorul suportului).

Nu expuneți flacoanele la temperaturi mai mari.

Toate cele patru flacoane trebuie inspectate pentru a depista eventualele particule vizibile și modificări de culoare. Suspensia este limpede până la ușor opalescentă și poate conține flocoane opalescente. Nu utilizați dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare. Amestecați ușor. A nu se agita.

Odată ce procedura de decongelare este inițiată (la 2-8°C și/sau la temperatura camerei), data și ora pentru punerea și scoaterea medicamentului din condițiile de păstrare specificate trebuie notate pe cutie. La scoaterea medicamentului, timpul rămas în condițiile specifice de păstrare trebuie notat pe cutie.

Articole necesare pentru instilare

- Patru (4) flacoane decongelate de ADSTILADRIN
- Patru (4) adaptoare pentru flacoane cu ventilație (20 mm), potrivite pentru un flacon 30R
- Două (2) seringi standard Luer Lock din polipropilenă de 50 sau 60 ml sau o (1) seringă Luer Lock mai mare sau egală cu 75 ml (maximum 100 ml)
- Două (2) adaptoare Luer Lock:
 - Un (1) cateter uretral drept sau intermitent cu o deschidere proximală de tip pâlnie, în care se va plasa adaptorul Luer Lock.
 - Pentru instilarea ADSTILADRIN, se vor utiliza numai catetere din vinil/PVC (fără strat de acoperire sau cu strat de hidrogel), latex de cauciuc roșu sau silicon. Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice.

Pregătirea

1. Utilizând o tehnică aseptică, scoateți capacul unui flacon de ADSTILADRIN și atașați un adaptor pentru flacon cu orificiu de ventilație, conform instrucțiunilor producătorului.
2. Conectați seringă la adaptorul pentru flacon și extrageți conținutul flaconului în seringă. Repetați pașii 1-2 pentru celelalte trei (3) flacoane, până când s-au extras 75 ml într-una (1) sau două (2) seringi. Volumele din seringi nu trebuie să fie egale.
3. Aruncați orice cantitate rămasă, conform precauțiilor universale.
4. Utilizați ADSTILADRIN în decurs de 6 ore de la extragerea în seringă.

Instilarea vezicii urinare cu ADSTILADRIN

- Se recomandă premedicație cu un anticolinergic înainte de fiecare instilare de ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN trebuie adus la temperatura camerei înainte de administrare.
- Înainte de administrarea ADSTILADRIN pacientului, introduceți un cateter urinar drept sau intermitent cu o deschidere proximală de tip pâlnie, în care se va plasa adaptorul Luer Lock.

- Pentru instilarea ADSTILADRIN, se vor utiliza numai catetere din vinil/PVC (fără strat de acoperire sau cu strat de hidrogel), latex de cauciuc roșu sau silicon. Nu se vor utiliza catetere cu strat de acoperire sau încorporate cu argint sau antibiotice.
- Se va utiliza cateterul pentru a goli complet vezica urinară a pacientului înainte de instilarea ADSTILADRIN. Nu scoateți cateterul.
- Se atașează capătul Luer Lock al adaptorului cateterului la seringă care conține ADSTILADRIN și se introduce capătul conic al adaptorului cateterului în deschiderea pâlniei cateterului.
- Instilați lent 75 ml de ADSTILADRIN în vezică prin cateter, asigurându-se faptul că se administrează volumul complet.
- După instilare, cateterul trebuie îndepărtat.
- ADSTILADRIN trebuie ținut în vezică timp de 1 oră. În perioada de așteptare de 1 oră, pacientul trebuie re poziționat aproximativ la interval de 15 minute de pe stânga pe dreapta, pe spate și pe abdomen, pentru a maximiza expunerea suprafeței vezicii urinare. Dacă pacientul prezintă crampe vezicale sau urinare prematură în timpul perioadei de așteptare, re poziționarea pacientului poate fi ajustată sau oprită.
- Evacuați ADSTILADRIN din vezica urinară ca parte a unei goliri obișnuite a vezicii urinare sau pacientul poate urina și goli complet vezica urinară după ce perioada de 1 oră s-a scurs.
- Urina eliminată trebuie dezinfectată timp de 15 minute cu două căni de agent virucid, înainte de a trage apa la toaletă; acest lucru trebuie făcut în primele 2 zile după fiecare tratament.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la nadofaragen firadenovec, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele.

- În caz de contact accidental cu pielea, zona afectată trebuie curățată temeinic cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 minute.
- În caz de contact accidental cu ochii, zona afectată trebuie clătită temeinic cu apă, timp de cel puțin 15 minute.
- În caz de ingerare accidentală, clătiți imediat gura și beți multă apă.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu ADSTILADRIN trebuie puse în recipiente pentru materiale periculoase din punct de vedere biologic, pentru distrugere. Echipamentele de unică folosință trebuie decontaminate conform procedurilor standard de operare pentru riscuri biologice ale unității.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ ȘI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.