

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusových častíc/ml intravezikálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Nadofaragén-firadenovek je liek na génovú terapiu, ktorý vkladá gén na expresiu proteínu ľudského interferónu- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) do buniek močového mechúra. Je to nereplikujúci sa rekombinantný adenovírusový vektor typu 5 obsahujúci cDNA transgénu IFN $\alpha 2b$ pod kontrolou okamžitého včasného promótoru cytomegalovírusu.

Nadofaragén-firadenovek sa produkuje v ľudských embryonálnych obličkových bunkách technológiou rekombinantnej DNA.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 ml suspenzie nadofaragén-firadenoveku s koncentráciou 3×10^{11} vírusových častíc (*viral particles*, vp)/ml.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 9,6 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intravezikálna suspenzia.

Opalescentná, bezfarebná suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ADSTILADRIN v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so svalovinu neinvazívnym nádorom močového mechúra (*non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC), ktorý nereaguje na liečbu s *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), s karcinómom *in situ* (*carcinoma in situ*, CIS) s papilárnymi nádormi alebo bez nich.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a má sa podávať v klinických centrách pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s NMIBC.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka ADSTILADRINU je 75 ml v koncentrácii 3×10^{11} vírusových častíc (vp)/ml podávaná intravezikálnou instiláciou každé tri (3) mesiace.

Maximálna dĺžka liečby sa má stanoviť na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta. Odpoveď sa má pred každou instiláciou prehodnocovať a v prípade recidívy vysokého stupňa (*high-grade*, HG) alebo neakceptovateľnej toxicity sa má liečba ukončiť.

Premedikácia anticholinergikami

Pred každou instiláciou sa odporúča premedikácia jednou dávkou anticholinergného lieku (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Bezpečnosť a účinnosť ADSTILADRINU u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli stanovené. U týchto pacientov sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie ADSTILADRINU pre indikáciu liečby NMIBC nereagujúceho na BCG, s CIS s papilárnymi nádormi alebo bez nich sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

ADSTILADRIN je určený iba na intravezikálnu instiláciu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

ADSTILADRIN sa musí pred podaním rozmraziť a pripraviť na intravezikálnu instiláciu. Pokyny na prípravu a podanie, pozri časť 6.6.

Intravezikálna instilácia

- Do močového mechúra zaved'te za aseptických podmienok rovný alebo intermitentný močový katéter s proximálnym lieviovým otvorom prispôbeným na pripojenie adaptéra s uzáverom typu Luer. Na instiláciu ADSTILADRINU používajte iba katétre vyrobené z vinylu/PVC (nepotiahnuté alebo potiahnuté hydrogélom), červeného kaučukového latexu alebo silikónu. Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík.
- Pred instiláciou použite katéter na úplné vyprázdnenie močového mechúra. Katéter nevyberajte, má zostať na mieste, aby sa mohol instilovať liek.
- Pripevnite koniec adaptéra katétra s uzáverom typu Luer k injekčnej striekačke obsahujúcej ADSTILADRIN a zasun'te zúžený koniec adaptéra katétra do lieviovitého otvoru katétra.
- Instilujte 75 ml ADSTILADRINU pomaly do močového mechúra cez katéter, pričom sa musí zabezpečiť, aby sa podal celý objem.
- Po instilácii katéter vyberte.
- Nechajte ADSTILADRIN v močovom mechúre pôsobiť 1 hodinu. V priebehu 1 hodiny pôsobenia preložte pacienta z ľavej strany na pravú, na chrbát a na brucho, aby sa maximalizovala expozícia povrchu močového mechúra. Približne každých 15 minút zmeňte polohu pacienta. Ak sa počas pôsobenia u pacienta objavia kŕče močového mechúra alebo predčasné močenie, otáčanie pacienta sa môže upraviť alebo prerušiť.
- Vyprázdnite ADSTILADRIN z močového mechúra pomocou močového katétra, alebo môže pacient po uplynutí 1 hodiny močiť a tým úplne vyprázdniť močový mechúr.

- Vylúčený moč pred spláchnutím toalety 15 minút dezinfikujte 2 šálkami virucidného prostriedku (napr. domácim bielidlom). Poučte pacienta, aby toto urobil po každom močení počas prvých 2 dní po každom ošetrení (pozri tiež časť 4.4.).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Riziko svalovo-invazívneho alebo metastatického karcinómu močového mechúra pri odklade cystektómie

Odklad cystektómie u pacientov s CIS nereagujúcim na BCG, s papilárnymi nádormi alebo bez nich môže viesť k rozvoju svalovo-invazívneho alebo metastatického karcinómu močového mechúra.

Zo 107 pacientov s CIS liečených ADSTILADRINOM v štúdii CS-003 u 7,5 % (n = 8) došlo k progresii na svalovo invazívny (pT2 alebo vyšší) a/alebo metastatický (pN+) karcinóm močového mechúra so zasiahnutím lymfatických uzlín. U štyroch pacientov došlo k progresii počas liečby v čase prvej recidívy, pričom medián času od prvej dávky do progresie bol 686 dní (rozmedzie: 76 – 1178). Zvyšní štyria pacienti prešli v čase cystektómie do pokročilejšieho štádia, pričom medián času od pretrvávania alebo recidívy CIS do cystektómie bol 235 dní (rozmedzie: 64 – 335).

Ak pacienti s CIS, ktorí spĺňajú podmienky na cystektómiu, nedosahujú úplnú odpoveď na liečbu po 3 mesiacoch alebo ak dochádza k recidíve CIS, má sa zvážiť cystektómia. V prípade pretrvávajúceho CIS sa riziko vzniku svalovo-invazívneho alebo metastatického karcinómu močového mechúra s odkladaním cystektómie zvyšuje.

Infekcia močových ciest

Pred každou instiláciou do močového mechúra je potrebné vylúčiť infekciu močových ciest (zápal sliznice močového mechúra môže zvýšiť riziko hematologickej diseminácie ADSTILADRINU). Ak sa počas liečby diagnostikuje infekcia močových ciest, liečba sa má prerušiť, kým pacient nebude bez príznakov a kým nebude ukončená liečba antibiotikami.

Zdravotnícki pracovníci, ktorí sú imunokompromitovaní, imunodeficientní a tehotné ženy

Imunokompromitovaní a imunodeficientní zdravotnícki pracovníci alebo tehotné ženy nemajú pripravovať a podávať ADSTILADRIN ani s ním prichádzať do kontaktu z dôvodu teoretického rizika adenovírusovej infekcie (pozri časť 6.6).

Imunokompromitovaní pacienti

Imunokompromitovaní pacienti vrátane pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, nemajú prichádzať do kontaktu s ADSTILADRINOM z dôvodu teoretického rizika adenovírusovej infekcie.

Vylučovanie vektora

Pacienti majú byť poučení, aby pred močením pridali do záchodovej misy dve šálky virucidného prostriedku (napr. domáceho bielidla ako je 5 % chlórnan sodný) a aby pred spláchnutím toalety

počkali 15 minút. Toto sa má urobiť počas prvých 2 dní po každom ošetrení. Pacienti majú byť poučení, aby si po použití toalety umyli ruky.

Poranenie a kontaminácia močových ciest

Vzhľadom na intravezikálnu cestu podávania je potrebné dbať na to, aby nedošlo k poraneniu močových ciest alebo k zavedeniu kontaminantov do močového systému.

Antikoncepčné opatrenia u mužov a žien

Mužskí pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas liečby a 3 mesiace po podaní poslednej dávky používať bariérovú metódu antikoncepcie, aby sa zabránilo vystaveniu sexuálnych partnerov vírusu (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a v priebehu 6 mesiacov po podaní poslednej dávky používať účinnú (dvojitú) metódu antikoncepcie, aby sa zabránilo teoretickému riziku vystavenia fetálnych buniek vírusu (pozri časť 4.6).

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení ADSTILADRINOM nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Premedikácia anticholinergikami

Pred každou instiláciou sa odporúča premedikácia jednou dávkou anticholinergného lieku (pokiaľ nie je kontraindikovaný) na zníženie potenciálneho podráždenia močového mechúra a na prevenciu predčasného vyprázdňovania močového mechúra.

Pomocná látka so známym účinkom

ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80, ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby ADSTILADRINOM je potrebné overiť u žien vo fertilnom veku tehotenstvo.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a v priebehu 6 mesiacov po podaní poslednej dávky používať účinnú (dvojitú) metódu antikoncepcie.

Mužskí pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas liečby a v priebehu 3 mesiacov po podaní poslednej dávky používať bariérovú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití nadofaragén-firadenoveku u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). ADSTILADRIN sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nadofaragén-firadenovekom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nadofaragén-firadenovek vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu ADSTILADRINOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch nadofaragén-firadenoveku na fertilitu a predklinické štúdie sa neuskutočnili (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADSTILADRIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli prejavy a príznaky v dolných močových cestách súvisiace s intravezikálnou instiláciou, výtok z miesta instilácie (33,1 %), spazmus močového mechúra (19,7 %), nutkanie na močenie (18,5 %), hematúria (16,6 %), dyzúria (15,9 %), infekcia močových ciest (14,6 %), bolesť dolných močových ciest (10,8 %) a polakizúria (9,6 %). Okrem toho boli často hlásené aj iné nežiaduce reakcie, ako únava (23,6 %), pyrexia (15,9 %), zimnica (15,3 %), bolesť hlavy (15,3 %) a hnačka (10,8 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (stupeň ≥ 3 podľa klasifikácie NCI CTCAE) boli nutkanie na močenie (1,3 %), synkopa (0,6 %), hypertenzia (0,6 %), spazmus močového mechúra (0,6 %) a inkontinencia moču (0,6 %).

Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou bola synkopa (0,6 %).

Frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií bola 1,3 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu liečby boli výtok z miesta instilácie (0,6 %) a spazmus močového mechúra (0,6 %).

Frekvencia prerušenia podávania dávky z dôvodu nežiaducich reakcií bola 34,4 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu podávania dávky boli výtok z miesta instilácie (24,2 %), nutkanie na močenie (8,3 %), spazmus močového mechúra (8,3 %) a inkontinencia moču (2,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V pivotalnej jednoramennej štúdii CS-003 bolo 157 pacientov vystavených pôsobeniu ADSTILADRINU. V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s NMIBC nereagujúcim na BCG. Pokiaľ nie je uvedené inak, frekvencia nežiaducich reakcií je založená na frekvencii nežiaducich udalostí zo všetkých príčin identifikovaných u 157 pacientov s expozíciou nadofaragén-firadenoveku počas mediánu dĺžky liečby 3,4 mesiaca v klinickej štúdii CS-003. Frekvencie nežiaducich reakcií v klinickej štúdii CS-003 sú založené na frekvencii nežiaducich udalostí zo všetkých príčin, pričom časť udalostí v prípade nežiaducej reakcie môže mať iné príčiny ako liek, ako sú ochorenie, postup instilácie, iné lieky alebo nesúvisiace príčiny.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytopénia, neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	časté	nepokoj
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy
	časté	synkopa, závrat, parestézia
Poruchy ciev	časté	hypertenzia, nával horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, bolesť brucha ¹
	časté	nevoľnosť, vracanie, nutkanie na defekáciu, gastrointestinálna bolesť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	nočné potenie, hyperhidróza, alergická dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	myalgia, artralgia, bolesť v končatine, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	spazmus močového mechúra, nutkanie na močenie, hematuria ² , dyzúria, bolesť dolných močových ciest ³ , polakizúria
	časté	inkontinencia moču ⁴ , noktúria, retencia moču, krvácanie močových ciest, abnormálny zápach moču, neinfekčná cystitída,
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	vulvovaginálny diskomfort
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	výtok z miesta instilácie, únava ⁵ , pyrexia, zimnica
	časté	bolesť, ochorenie podobné chrípke, malátnosť, lieková intolerancia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená diuréza

¹ Zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a abdominálny diskomfort;

² Zahŕňa hematuriu a prítomnosť krvi v moči;

³ Zahŕňa bolesť močového mechúra, bolesť močovej trubice, diskomfort v močovom mechúre a podráždenie močového mechúra;

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Synkopa (0,6 %) bola hlásená ako nežiaduci účinok s nástupom 4 dni po liečbe. Pád spôsobený stratou vedomia viedol k zraneniam, ktoré si vyžiadali urgentnú lekársku starostlivosť. Synkopa ustúpila 3 dni po nástupe a pri následných liečbach sa už neobjavila.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli zaznamenané žiadne prípady predávkovania ADSTILADRINOM. V prípade podozrenia na predávkovanie má byť pacient dôsledne sledovaný, či nemá prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií; liečba má prebiehať symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká. Cytostatická bunková a génová terapia. ATC kód: L01XL10.

Mechanizmus účinku

ADSTILADRIN je nereplikujúci sa rekombinantný adenovírusový vektor typu 5 používaný ako génová terapia, ktorý obsahuje ľudský transgén IFN α 2b. Intravezikálne podanie ADSTILADRINU vedie k vstupu vírusových častíc do nádorových buniek a urotelu, ktorý tvorí luminálnu povrchovú vrstvu močového mechúra, čo vedie k expresii proteínu IFN α 2b týmito bunkami. V transdukovaných bunkách sa vírusová DNA neintegruje do genómu. Liečba nadofaragén-firadenovekom preukázala protinádorové účinky u myši s xenotransplantátmi (nádorových buniek) močového mechúra.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický marker IFN α 2b bol prítomný v moči všetkých pacientov v štúdiách fázy 1 a 2 s výnimkou dvoch pacientov s najnižšou dávkou v štúdii fázy 1 (3×10^9 vp/ml). Proteín IFN α 2b v moči bol detegovaný až do 12. dňa po podaní dávky.

V štúdii fázy 1 bola u časti pacientov (4 zo 17) zistená kvantifikovateľná hladina proteínu IFN α 2b v sére. Rozsah expozície bol nízky a prechodný s maximálnou dĺžkou expozície 96 hodín po podaní dávky. V štúdii fázy 2 malo 12 zo 40 pacientov merateľnú hladinu proteínu IFN α 2b v sére v 1. mesiaci 2. deň a 2 zo 40 pacientov do 12. dňa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ADSTILADRINU boli hodnotené v štúdii CS-003 (NCT02773849), otvorenej, jednoramennej, multicentrickej, pivotnej štúdii u 157 pacientov s NMIBC vysokého stupňa (*high grade*, HG) nereagujúcim na BCG. Do štúdie bolo zaradených 107 pacientov s karcinómom *in situ* (CIS) so súbežnými nádormi HG Ta alebo T1 (CIS $\pm$ Ta/T1) alebo bez nich a u 103 z týchto pacientov bola hodnotená účinnosť liečby.

Vysokorizikový NMIBC nereagujúci na BCG bol definovaný ako pretrvávajúce ochorenie po adekvátnej liečbe pomocou BCG, recidíva ochorenia po počiatočnom stave bez nádoru po adekvátnej liečbe pomocou BCG alebo ochorenie T1 po jedinom indukčnom cykle BCG. Adekvátna liečba BCG bola definovaná ako podanie najmenej piatich zo šiestich dávok počiatočného indukčného cyklu a buď najmenej dvoch z troch dávok udržiavacej liečby, alebo najmenej dvoch zo šiestich dávok druhého indukčného cyklu. Pred liečbou podstúpili všetci pacienti transuretrálnu resekciu nádoru močového mechúra (*transurethral resection of bladder tumour*, TURBT) s cieľom odstrániť všetky resekovateľné ochorenia (komponenty Ta a T1). Zvyškový CIS (komponenty Tis), ktorý nebolo možné úplne odstrániť, bol povolený. Do štúdie neboli zaradení pacienti s extravezikálnym (t. j. močová trubica, močovod alebo obličková panvička), svalovo-invazívnym (T2 – T4) alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom.

Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť mieru úplnej odpovede (*complete response*, CR) (definovanú negatívnymi výsledkami cystoskopie, prípadne TURBT/biopsií a cytologie moču). Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť trvanie CR.

Stav ochorenia sa hodnotil každé 3 mesiace cystoskopiou, cytológiou a biopsiami, ak boli klinicky indikované. Povinné biopsie močového mechúra boli vykonané u pacientov, ktorí reagovali na liečbu aj v 12. mesiaci.

Pacientom bol podávaný ADSTILADRIN (75 ml intravezikálna instilácia s 3×10^{11} vírusovými časticami/ml, pozri časť 4.2) každé tri mesiace počas 12 mesiacov pri absencii recidívy HG. Všetkým pacientom bola ponúknutá pokračujúca liečba ADSTILADRINOM v prípade, že nedošlo k recidíve HG, a boli sledovaní z hľadiska bezpečnosti bez ohľadu na pokračujúcu liečbu až 5 rokov od podania prvej dávky.

Charakteristiky populácie v štúdiu účinnosti s CIS (n = 103) boli: medián veku 71 rokov (rozmedzie 44 až 89 rokov), pričom 76,7 % pacientov bolo vo veku viac ako 65 rokov. 88,3 % pacientov boli muži a 11,7 % ženy. Štruktúra nádoru pri vstupe do štúdie bola CIS s T1 (4,9 %), CIS s Ta vysokého stupňa (18,4 %) a iba CIS (76,7 %). Medián počtu predchádzajúcich instilácií BCG bol 12 (rozmedzie 8 až 18).

ADSTILADRIN dosiahol primárny koncový ukazovateľ úplnej odpovede u pacientov s CIS ± Ta/T1 v 3. mesiaci.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti zo štúdie CS-003

Ukazovateľ výsledkov účinnosti	ADSTILADRIN (n = 103)
Miera úplnej odpovede^a v 3. mesiaci, % (n)	53,4 % (55)
(95 % IS)	(43,3; 63,3)
Trvanie odpovede^b	-
Medián v mesiacoch ^c (rozmedzie)	9,7 (3; 61)
% (n) s trvaním ≥ 12 mesiacov ^d	45,5 % (25)

^a CR bola dosiahnutá, ak bola cytológia moču negatívna a cystoskopiou neboli zistené žiadne lézie a/alebo biopsie močového mechúra (ak boli vykonané) boli negatívne.

^b Na základe 55 pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď.

^c Odráža obdobie od momentu dosiahnutia úplnej odpovede.

^d Nominálna hodnota pre hodnotenie účinnosti od momentu prvej instilácie ADSTILADRINU.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ADSTILADRINOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu malígnych novotvarov močového mechúra (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V štúdiách fázy 1 a 2 nebola u pacientov zistená žiadna systémová expozícia DNA pochádzajúcej z vektora, s výnimkou 1 zo 40 pacientov v štúdiu fázy 2.

Vektorovo-špecifická DNA bola prítomná v moči väčšiny pacientov v štúdiu fázy 1 a všetkých pacientov v štúdiu fázy 2. Prítomnosť korelovala s úrovňou dávky. Vektorovo-špecifická DNA pretrvávala najmenej 14 dní v štúdiu fázy 1 a najmenej 12 dní v štúdiu fázy 2. 3 z 23 (13 %) pacientov v štúdiu fázy 2 boli pred podaním druhej dávky pozitívny na vektorovo-špecifickú DNA.

Pomocná látka Syn3NODA zvyšuje účinnosť vstupu adenovírusu do urotelových buniek. Systémová expozícia látky Syn3NODA sa hodnotila v štúdiu fázy 1 a zistilo sa, že je prechodná, s priemerným eliminačným polčasom $t_{1/2}$ 8,4 hodiny bez dôkazov retencie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiu toxicity po opakovanom podaní u opíc spôsobil intravezikálne podávaný nadofaragén-firadenovek po prvej a druhej dávke mierny až stredne závažný zápal močových ciest, vrátane chronického zápalu svaloviny, ulcerácie a zmien tkaniva (urotelová hyperplázia a cytoplazmatická vakuolizácia). Po 2-mesačnom zotavovacom období po podaní druhej dávky sa pozorovalo čiastočné vymiznutie príznakov, pričom u niekoľkých zvierat pretrvával minimálny urotelový zápal a fibróza v *lamina propria* močového mechúra.

Štúdie karcinogenity s nadofaragén-firadenovekom sa neuskutočnili.

Štúdie reprodukčnej toxicity s nadofaragén-firadenovekom sa neuskutočnili. Pomocná látka Syn3NODA sa po intravezikálnom podaní distribuovala do vaječníkov a maternice u samic potkanov a do semenníkov a prostaty u samcov králikov. Nadofaragén-firadenovek sa po intravezikálnom podaní distribuoval do vaječníkov u samic opíc a do semenníkov u samcov opíc. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní s látkou Syn3NODA neboli zaznamenané žiadne makroskopické alebo histopatologické nálezy súvisiace s liečbou v reprodukčných tkanivách potkanov (štúdia IV, iba Syn3NODA) ani u makakov jávskych (intravezikálna štúdia). Expozícia dosahovala až 143-násobok a 124-násobok klinickej systémovej AUC u samic a samcov makakov a 47-násobok a 57-násobok u samic potkanov a samcov potkanov. V štúdiu toxicity po opakovanom podaní s nadofaragén-firadenovekom neboli zaznamenané žiadne makroskopické alebo histopatologické nálezy súvisiace s liečbou v reprodukčných tkanivách makakov jávskych pri expozícii do 11-násobku klinickej systémovej dávky.

V *in vitro* testoch (bakteriálna mutagenita a chromozómová aberácia v ľudských lymfocytoch) a v *in vivo* štúdiu mikrojádier u potkanov bolo preukázané, že látka Syn3NODA je negenotoxická.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid)
kyselina citrónová, monohydrát (na úpravu pH) (E 330)
citrónan sodný (na úpravu pH) (E 331)
polysorbát 80 (E 433)

hydroxypropylbetadex (E 459)
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (na úpravu pH) (E 339)
trometamol (na úpravu pH)
sacharóza
chlorid horečnatý, hexahydrát (E 511)
glycerol (E 422)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík. Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Podmienky dočasného uchovávania neotvorených injekčných liekoviek

Liek možno uchovávať pri teplote -20 ± 5 °C maximálne tri mesiace bez prekročenia pôvodného dátumu expirácie uvedeného na injekčnej liekovke a škatuľke.

V prípade uchovávania pri teplote -20 ± 5 °C je potrebné zaznamenať dátum umiestnenia do teploty -20 ± 5 °C. Okrem toho musí byť na škatuľke uvedený dátum, do ktorého sa liek musí zlikvidovať, ak sa nepoužije. Medzi týmito dátumami má byť rozdiel tri mesiace, ale nesmie sa prekročiť pôvodný dátum expirácie. Tento dátum likvidácie nahrádza pôvodný dátum expirácie.

Po začatí procesu rozmrazovania injekčnej liekovky sa ADSTILADRIN môže uchovávať:

- v chladničke pri teplote 2 – 8 °C celkovo sedem dní a
- pri izbovej teplote maximálne 24 hodín vrátane času rozmrazovania.
- po začatí procesu rozmrazovania injekčnú liekovku opätovne nezmrazujte.

Injekčné liekovky možno premiestňovať medzi chladničkou a izbovou teplotou, ak sa neprekročí povolený celkový čas uchovávania v každom z týchto prostredí (24 hodín pri izbovej teplote a 7 dní v chladničke vrátane času rozmrazovania).

Stabilita pri používaní po odobratí z injekčnej liekovky

Ak nie je možné podať suspenziu krátko po odobratí, roztok možno uchovávať v injekčných striekačkách najviac 6 hodín pri izbovej teplote (20 – 25 °C) chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa nepoužije ihneď, zodpovednosť za čas uchovávania pri použití a podmienky uchovávania pred použitím nesie používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote nižšej ako -60 °C.

Chráňte injekčné liekovky pred svetlom. Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšej škatuľke.

Podmienky uchovávania neotvorených injekčných liekoviek a po odobratí lieku z injekčnej liekovky, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml intravezikálnej suspenzie v jednodávkovvej priehľadnej injekčnej liekovke zo skla typu 1 s brómbutylovou gumovou zátkou, uzatvorenej ochranným hliníkovým viečkom proti neoprávnenej manipulácii.

Jedna škatuľka obsahuje štyri injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (*genetically modified organisms*, GMO).

- Akékoľvek rozliate množstvo ADSTILADRINU je potrebné na 30 minút ošetriť virucídny prostriedkom (napr. 5 % roztokom chlórnanu sodného alebo dezinfekčným prostriedkom na báze peroxidu vodíka). Pre prípad rozliatia má byť v priestore na prípravu a v izbe pacienta k dispozícii dezinfekčný prostriedok.
- Pri zaobchádzaní s ADSTILADRINOM alebo pri jeho podávaní je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, zástery alebo ochranného odevu).
- Zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom, imunodeficienciou alebo tehotné ženy nemajú pripravovať a podávať ADSTILADRIN ani s ním prichádzať do kontaktu.

Rozmrazovanie a čas rozmrazovania

V prípade rozmrazovania pri izbovej teplote:

Zmrazené injekčné liekovky sa rozmrazia približne o 3 až 5 hodín mimo kartónového puzdra, ak sú uchovávané pri izbovej teplote (20 až 25 °C) (8 až 10 hodín v puzdre). Chránite injekčné liekovky pred svetlom, aj keď rozmrazovanie prebieha mimo kartónového puzdra.

Pri rozmrazovaní v chladničke:

Zmrazené injekčné liekovky ADSTILADRINU sa rozmrazia približne o 4 až 5 hodín mimo kartónového puzdra, ak sú uchovávané v chladničke (do 8 °C) (11 až 13 hodín v puzdre). Následný čas potrebný na to, aby rozmrazený ADSTILADRIN dosiahol izbovú teplotu, je približne 2 hodiny a 30 minút mimo kartónového puzdra (6 hodín vnútri puzdra).

Nevystavujte injekčné liekovky vyšším teplotám.

Všetky štyri injekčné liekovky je potrebné skontrolovať, či neobsahujú viditeľné častice a či nedošlo k zmene farby. Suspenzia je číra až mierne opalescentná a môže obsahovať opalescentné škvrny.

Nepoužívajte, ak sú viditeľné častice alebo zmena farby. Jemne premiešajte. Netraste.

Po začatí procesu rozmrazovania (pri teplote 2 – 8 °C a/alebo pri izbovej teplote) je potrebné na škatuľke zaznamenať dátum a čas umiestnenia a vybratia lieku z konkrétnych podmienok uchovávania. Pri vybratí lieku je potrebné na škatuľke zaznamenať čas, ktorý zostáva pre konkrétne prostredie uchovávania.

Pomôcky potrebné na instiláciu

- Štyri (4) rozmrazené injekčné liekovky ADSTILADRINU
- Štyri (4) odvzdušňovacie adaptéry na injekčnú liekovku (20 mm) určené pre injekčnú liekovku 30R
- Dve (2) štandardné polypropylénové injekčné striekačky s uzáverom typu Luer a objemom 50 alebo 60 ml alebo jedna (1) injekčná striekačka s uzáverom typu Luer s objemom 75 ml alebo viac (max. 100 ml)
- Dva (2) adaptéry s uzáverom typu Luer:

- Jeden (1) rovný alebo intermitentný močový katéter s proximálnym lievikovým otvorom prispôsobeným na pripojenie adaptéra s uzáverom typu Luer.
- Na instiláciu ADSTILADRINU používajte iba katétre vyrobené z vinylu/PVC (nepotiahnuté alebo potiahnuté hydrogélom), červeného kaučukového latexu alebo silikónu. Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík.

Pri zaobchádzaní s liekom dodržiavajte všeobecné bezpečnostné opatrenia pre biologické nebezpečenstvo. Zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom, imunodeficienciou alebo tehotné ženy nemajú pripravovať a podávať ADSTILADRIN ani s ním prichádzať do kontaktu.

Príprava

1. Pomocou aseptickkej techniky odstráňte uzáver z injekčnej liekovky ADSTILADRIN a pripevnite odvzdušňovací adaptér injekčnej liekovky podľa pokynov výrobcu.
2. Pripojte injekčnú striekačku k adaptéru injekčnej liekovky a odoberte obsah injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Opakujte kroky 1 – 2 so zostávajúcimi tromi (3) injekčnými liekovkami, kým sa do jednej (1) alebo dvoch (2) injekčných striekačiek neodoberie 75 ml. Objemy v injekčných striekačkách nemusia byť rovnaké.
3. Akýkoľvek zvyšný objem zlikvidujte podľa štandardných prevádzkových postupov zdravotníckeho zariadenia (pozri Opatrenia, ktoré treba prijať pri likvidácii lieku).
4. ADSTILADRIN použite do 6 hodín od odobratia do injekčnej striekačky.

Instilácia ADSTILADRINU do močového mechúra

- Pred každou instiláciou ADSTILADRINU sa odporúča premedikácia anticholinergikami.
- ADSTILADRIN sa pred podaním musí zohriať na izbovú teplotu.
- Pred podaním ADSTILADRINU pacientovi zaveďte do močového mechúra za aseptických podmienok jeden rovný alebo intermitentný močový katéter s proximálnym lievikovým otvorom prispôsobeným na pripojenie adaptéra s uzáverom typu Luer.
- Na instiláciu ADSTILADRINU používajte iba katétre vyrobené z vinylu/PVC (nepotiahnuté alebo potiahnuté hydrogélom), červeného kaučukového latexu alebo silikónu. Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík.
- Pred instiláciou použite katéter na úplné vyprázdenie močového mechúra pacienta. Katéter nevyberajte.
- Pripevnite koniec adaptéra katétra s uzáverom typu Luer k injekčnej striekačke obsahujúcej ADSTILADRIN a zasunúť zúžený koniec adaptéra katétra do lievikovitého otvoru katétra.
- Pomaly instilujte 75 ml ADSTILADRINU do močového mechúra cez katéter, pričom sa musí zabezpečiť, aby sa podal celý objem.
- Po instilácii katéter vyberte.
- Nechajte ADSTILADRIN v močovom mechúre pôsobiť 1 hodinu. V priebehu 1 hodiny pôsobenia preložte pacienta približne každých 15 minút z ľavej strany na pravú, na chrbát a na brucho, aby sa maximalizovala expozícia povrchu močového mechúra. Ak sa počas pôsobenia u pacienta objavia kŕče močového mechúra alebo predčasné močenie, zmenu polohy pacienta možno upraviť alebo ju nevykonať.
- Vyprázdnite ADSTILADRIN z močového mechúra pomocou močového katétra, alebo môže pacient po uplynutí 1 hodiny močiť a tým úplne vyprázdniť močový mechúr.
- Vylúčený moč sa má pred spláchnutím toalety 15 minút dezinfikovať 2 šálkami virucídneho prostriedku (napr. domácim bielidlom). Poučte pacienta, aby toto urobil počas prvých 2 dní po každom ošetrení.

Opatrenia, ktoré treba prijať v prípade náhodnej expozície

Je potrebné zabrániť náhodnej expozícii nadofaragén-firadenoveku vrátane kontaktu s pokožkou, očami a sliznicami.

- V prípade náhodnej expozície pokožky je potrebné postihnuté miesto dôkladne opláchnuť mydlom a vodou v priebehu najmenej 15 minút.
- V prípade náhodnej expozície očí je potrebné postihnuté miesto dôkladne opláchnuť vodou v priebehu najmenej 15 minút.
- V prípade náhodného požitia ihneď vypláchnite ústa a vypite veľké množstvo vody.

Opatrenia pri likvidácii lieku

Nepoužíte lieky a jednorazové materiály, ktoré prišli do kontaktu s ADSTILADRINOM, sa musia umiestniť do kontajnerov na biologicky nebezpečný odpad na likvidáciu. Opakovane použiteľné vybavenie sa musí dekontaminovať podľa štandardných prevádzkových postupov zdravotníckeho zariadenia pre biologické nebezpečenstvo.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2035/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Fínsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Fínsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvý PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť ADSTILADRINU u dospelých pacientov s NMIBC, ktorý nereaguje na liečbu s BCG, s CIS s papilárnymi nádormi alebo bez nich, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží primárnu správu z prebiehajúceho klinického skúšania ABLE-22, randomizovaného, multicentrického, otvoreného skúšania fázy III vrátane údajov z ramena 1 s nadofaragén-firadenovekom v monoterapii: i) miera CR v 3. mesiaci (bez reindukčnej liečby) a trvanie týchto odpovedí a ii) údaje o bezpečnosti.	31. marec 2029

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusových častíc/ml intravezikálna suspenzia
nadofaragén-firadenovek

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 ml suspenzie nadofaragén-firadenoveku s koncentráciou 3×10^{11} vírusových častíc/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Syn3NODA; kyselina citrónová, monohydrát; citrónan sodný; polysorbát 80; hydroxypropylbetadex; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; trometamol; sacharóza; chlorid horečnatý, hexahydrát; glycerol a voda na injekcie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Intravezikálna suspenzia

20 ml $\times$ 4 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jednorazové použitie.
Intravezikálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chráňte pred svetlom. Injekčné liekovky uchovávajte v škatuľke.

Uchovávajte pri teplote nižšej ako -60 °C.

Nižšie je možné zaznamenať zostávajúci čas uchovávania pri rôznych podmienkach uchovávania.

Dátum presunutia do teploty $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _/ _/ _

Nový dátum expirácie (tri mesiace po $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$): _/ _/ _

Po začatí rozmrazovania:

Teplota	Deň začiatku + čas	Deň ukončenia + čas	Zostávajúci čas

Po rozmrazení nesmie celkový čas uchovávania v každom z týchto prostredí prekročiť 7 dní pri $2 - 8^{\circ}\text{C}$ a 24 hodín pri $20 - 25^{\circ}$.

Nezmrazujte opakovane.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Nepoužitú lieky a jednorazové materiály, ktoré prišli do kontaktu s ADSTILADRINOM, sa musia umiestniť do kontajnerov na biologicky nebezpečný odpad na likvidáciu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2035/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusových častíc/ml intravezikálna suspenzia
nadofaragén-firadenovek

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 ml suspenzie nadofaragén-firadenoveku s koncentráciou 3×10^{11} vírusových častíc/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Syn3NODA; kyselina citrónová, monohydrát; citrónan sodný; polysorbát 80; hydroxypropylbetadex; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; trometamol; sacharóza; chlorid horečnatý, hexahydrát; glycerol a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Intravezikálna suspenzia

20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jednorazové použitie.
Intravezikálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chráňte pred svetlom. Injekčné liekovky uchovávajte v škatuľke.

Uchovávať pri teplote nižšej ako -60 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Nepoužité lieky a jednorazové materiály, ktoré prišli do kontaktu s ADSTILADRINOM, sa musia umiestniť do kontajnerov na biologicky nebezpečný odpad na likvidáciu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2035/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADSTILADRIN 3×10^{11} vírusových častíc/ml intravezikálna suspenzia nadofaragén-firadenovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ADSTILADRIN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný ADSTILADRIN
3. Ako sa ADSTILADRIN podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADSTILADRIN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADSTILADRIN a na čo sa používa

ADSTILADRIN je liek na génovú terapiu, ktorý obsahuje liečivo nadofaragén-firadenovek.

ADSTILADRIN sa používa u dospelých na liečbu nádorového ochorenia močového mechúra bez postihnutia svalovej vrstvy. Pri nádorovom ochorení močového mechúra bez postihnutia svalovej vrstvy sa nádorové bunky nachádzajú v tkanive vystielajúcom vnútro močového mechúra, ale nešíria sa do steny močového mechúra. Podáva sa dospelým, u ktorých nádorové ochorenie nereagovalo na liečbu s Bacillus Calmette-Guérin (BCG, roztok používaný na stimuláciu imunitného systému, prirodzenej obranyschopnosti organizmu, pri liečbe nádorového ochorenia močového mechúra) alebo sa po tejto liečbe ochorenie vrátilo.

Liečivo v lieku ADSTILADRIN, nadofaragén-firadenovek, je založené na víruse, ktorý bol zmenený tak, aby sa nemohol šíriť v tele. Vírus prenáša funkčnú kópiu génu, ktorý dáva pokyny na produkciu proteínu interferónu- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$), do buniek na povrchu močového mechúra. To umožňuje močovému mechúru produkovať proteín IFN $\alpha 2b$, ktorý spomaľuje alebo zastavuje rast nádorových buniek a zároveň pomáha stimulovať imunitný systém, aby ich napádal.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný ADSTILADRIN

ADSTILADRIN vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na nadofaragén-firadenovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

V prípade odloženia operácie na odstránenie celého alebo časti močového mechúra po liečbe týmto liekom existuje riziko zhoršenia vášho nádorového ochorenia.

Porozprávajte sa so svojím lekárom pred podaním ADSTILADRINU, ak:

- máte oslabený imunitný systém alebo imunitnú nedostatočnosť (keď je schopnosť vášho imunitného systému bojovať s infekciami znížená). Váš lekár posúdi, či vám má byť ADSTILADRIN podaný.
- máte infekciu močových ciest. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte pred liečbou ADSTILADRINOM alebo počas liečby prejavy infekcie alebo zápalu močového mechúra alebo obličiek vrátane nasledovných:
 - zakalený alebo krvavý moč,
 - bolesť alebo pocit pálenia pri močení,
 - horúčka,
 - tlak alebo kŕče v podbrušku alebo chrbte,
 - silné nutkanie často močiť, dokonca aj ihneď po vyprázdnení močového mechúra.

Ak vám počas liečby ADSTILADRINOM diagnostikujú infekciu močových ciest, váš lekár liečbu pozastaví, kým nedokončíte liečbu antibiotikami a infekcia močových ciest nebude vyliečená.

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z vyššie uvedených situácií (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom pred užitím lieku ADSTILADRIN.

Po podaní ADSTILADRINU:

- počas prvých 2 dní po podaní ADSTILADRINU pridajte pred močením do záchodovej misy dve šálky domáceho bielidla (napr. 5 % chlórnanu sodného). Po močení počkajte 15 minút, než spláchnete toaletu. Po použití toalety si nezabudnite umyť ruky. Dôvodom je teoretické riziko, že liečivo ADSTILADRINU sa môže dočasne vylučovať močom.
- nesmiete darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky.

Deti a dospievajúci

Použitie lieku ADSTILADRIN u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebolo skúmané, pretože uvedené ochorenie sa vyskytuje iba u dospelých.

Iné lieky a ADSTILADRIN

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám začnú podávať ADSTILADRIN.

Tehotenstvo

ADSTILADRIN sa neodporúča, ak ste tehotná alebo ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, a nepoužívate účinnú antikoncepciu (prevencia otehotnenia). Nie sú k dispozícii údaje o použití ADSTILADRINU u tehotných žien. Nie je známe, či je ADSTILADRIN bezpečný na použitie počas tehotenstva alebo či môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak môžete otehotnieť, musíte počas liečby ADSTILADRINOM a v priebehu 6 mesiacov po podaní poslednej dávky používať účinnú (dvojitú, t. j. dve metódy antikoncepcie používané súčasne, zvyčajne bariérová metóda, ako sú kondómy, spolu s hormonálnou antikoncepciou) antikoncepciu (prevencia otehotnenia). Predtým, ako vám bude podaný ADSTILADRIN, lekár skontroluje, či nie ste tehotná.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ADSTILADRIN vylučuje do materského mlieka. Váš lekár rozhodne, či máte počas liečby ADSTILADRINOM pokračovať v dojčení.

Muži

Počas liečby ADSTILADRINOM a v priebehu 3 mesiacov po podaní poslednej dávky používajte účinnú bariérovú antikoncepciu. Počas liečby ADSTILADRINOM a v priebehu 3 mesiacov po podaní poslednej dávky zároveň nesmiete darovať spermie.

Partneri

Počas liečby ADSTILADRINOM a v priebehu 3 mesiacov po podaní poslednej dávky sa partneri musia vyhýbať kontaktu so spermou. Cieľom je zabrániť, aby sa váš partner dostal do kontaktu s vírusom.

Ak je vašou partnerkou žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas vašej liečby ADSTILADRINOM a v priebehu 6 mesiacov po tom, čo vám bola podaná posledná dávka, používať účinnú (dvojitú) antikoncepciu. Cieľom je zabrániť teoretickému riziku vystavenia buniek plodu vírusu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o tom, ktoré metódy antikoncepcie sú vhodné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že ADSTILADRIN ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80

ADSTILADRIN obsahuje pomocnú látku nazývanú polysorbát 80. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

3. Ako sa ADSTILADRIN podáva

Liečba ADSTILADRINOM bude pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s nádorovým ochorením močového mechúra bez postihnutia svalovej vrstvy.

Liečba ADSTILADRINOM sa podáva v dávke 3×10^{11} vírusových častíc/ml s objemom 75 ml, ktoré sa podávajú do močového mechúra. Liečba vám bude podávaná každé tri mesiace, až kým na ňu neprestanete reagovať alebo kým ju už nebudete tolerovať.

Pred podaním ADSTILADRINU

Lekár vám môže pred podaním ADSTILADRINU podať iný liek (takzvané anticholinergikum). Tento liek sa podáva na zmiernenie možného podráždenia močového mechúra a na zastavenie močenia počas podávania ADSTILADRINU. Tento liek používajte podľa pokynov svojho lekára.

Ako vám bude ADSTILADRIN podávaný

- Do močového mechúra vám bude zavedený močový katéter (ohybná hadička), aby sa z neho vyprázdnil moč.
- ADSTILADRIN sa pomaly podá do močového mechúra prostredníctvom močového katétra, ktorý sa po podaní celého lieku odstráni.
- ADSTILADRIN sa ponechá vo vašom močovom mechúre 1 hodinu a váš lekár vás môže požiadať, aby ste zmenili polohu z ľavej strany na pravú a z chrbta na brucho. Tým sa zabezpečí, že ADSTILADRIN sa dostane na celý povrch močového mechúra.
- Ak počas zákroku pocítite kŕče v močovom mechúre alebo budete močiť, lekár vás môže požiadať, aby ste zmenili polohu.
- Po 1 hodine vám lekár vyprázdni močový mechúr pomocou močového katétra alebo vás požiada, aby ste sa vymočili.

Ak vám podajú viac ADSTILADRINU, ako mali

Keďže tento liek vám podáva lekár, je nepravdepodobné, že by vám bol podaný v nadmernom množstve. Ak k tomu dôjde, váš lekár bude liečiť príznaky podľa potreby.

Ak zmeškáte termín na podanie ADSTILADRINU

- Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, aby ste si dohodli nový termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali žiadnu dávku tohto lieku.

Ak prestanete používať ADSTILADRIN

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neprerušujte liečbu liekom ADSTILADRIN, pokiaľ ste to nekonzultovali so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri používaní lieku ADSTILADRIN sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

V klinickej štúdii boli ako závažný vedľajší účinok hlásené mdloby (časté, môžu postihovať až 1 z 10 osôb). Ak u vás dôjde k mdlobám, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- únik tekutiny z miesta podania lieku (výtok z miesta instilácie)
- pocit únavy (únava)
- horúčka (pyrexia)
- zimnica
- mimovoľné sťahovanie svalov močového mechúra (spazmus močového mechúra)
- náhle nutkanie na močenie (nutkanie na močenie)
- krv v moči (hematúria)
- bolestivé močenie (dyzúria)
- bolesť v častiach tela, kde sa zhromažďuje a odkiaľ sa vylučuje moč (bolesť dolných močových ciest)
- abnormálne časté močenie (polakizúria)
- hnačka
- bolesť brucha
- bolesť hlavy
- infekcia v častiach tela, kde sa zhromažďuje a odkiaľ sa vylučuje moč (infekcia močových ciest)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- bolesť
- ochorenie podobné chrípke
- celková nevoľnosť (malátnosť)
- lieková intolerancia
- nedostatočná kontrola nad močením (inkontinencia moču)
- potreba močiť v noci (noktúria)
- neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr (retencia moču)
- krvácanie v častiach tela, kde sa zhromažďuje a odkiaľ sa vylučuje moč (krvácanie močových ciest)
- abnormálny zápach moču
- zápal močového mechúra, ktorý môže spôsobiť bolesť a nepohodlie pri močení (neinfekčná cystitída)
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- vracanie
- naliehavá potreba vyprázdniť črevá (nutkanie na defekáciu)
- bolesť žalúdka a čriev (gastrointestinálna bolesť)
- závrat

- mdloby (synkopa)
- pocity ako necitlivosť, trpnutie, mravčenie (parestézia)
- bolesť svalov (myalgia)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť prstov, palcov, chodidiel, rúk (bolesť v končatine)
- svalová slabosť
- stuhnutosť svalov, kostí a kĺbov (muskuloskeletálna stuhnutosť)
- nočné potenie
- nadmerné potenie (hyperhidróza)
- alergický zápal kože (alergická dermatitída)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- nával horúčavy
- nadmerné močenie (nadmerné množstvo moču)
- znížená chuť do jedla
- nízka hladina krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa (trombocytopénia)
- nízka hladina neutrofilov, typu bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (neutropénia)
- pocit nepokoja
- vulvovaginálny diskomfort

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek iný vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADSTILADRIN

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú liek pripravovať a podávať.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Chráňte injekčné liekovky pred svetlom. Injekčné liekovky uchováajte vo vonkajšej škatuľke.

Pred začatím procesu rozmrazovania injekčnej liekovky

- Uchováajte pri teplote nižšej ako -60 °C.
- Možno uchovávať pri teplote $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ maximálne tri mesiace. V prípade uchovávania pri teplote $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ je potrebné zaznamenať dátum umiestnenia do teploty $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Okrem toho musí byť na škatuľke uvedený dátum, do ktorého sa liek musí zlikvidovať, ak sa nepoužije. Medzi týmito dátumami má byť rozdiel tri mesiace, ale nesmie sa prekročiť pôvodný dátum expirácie. Tento dátum likvidácie nahrádza pôvodný dátum expirácie.

Po rozmrazení injekčnej liekovky

- uchováajte v chladničke pri teplote 2 – 8°C celkovo 7 dní (vrátane času rozmrazovania) a/alebo
- uchováajte pri izbovej teplote maximálne 24 hodín (vrátane času rozmrazovania).

Stabilita pri používaní po odobratí lieku z injekčnej liekovky

Ak nie je možné podať suspenziu krátko po odobratí, roztok možno uchovávať v injekčných striekačkách najviac 6 hodín pri izbovej teplote (20 – 25°C), chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, zodpovednosť za čas a podmienky uchovávania pri použití a pred použitím nesie používateľ.

Podrobnosti o rozmrazovaní nájdete v informáciách určených pre zdravotníckych pracovníkov na konci tejto písomnej informácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Jednorazové materiály, ktoré prišli do kontaktu s ADSTILADRINOM, sa musia umiestniť do kontajnerov na biologicky nebezpečný odpad na likvidáciu. Opakovane použiteľné vybavenie sa musí dekontaminovať podľa štandardných prevádzkových postupov zdravotníckeho zariadenia. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADSTILADRIN obsahuje

- Liečivo je nadofaragén-firadenovek. Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 ml suspenzie s koncentráciou 3×10^{11} vírusových častíc/ml.
- Ďalšie pomocné látky sú: Syn3NODA; kyselina citrónová, monohydrát (na úpravu pH) (E 330); citrónan sodný (na úpravu pH) (E 331); polysorbát 80 (E 433) (pozri časť 2 „ADSTILADRIN obsahuje polysorbát 80“); hydroxypropylbetadex (E 459); dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (na úpravu pH) (E 339); trometamol (na úpravu pH); sacharóza, chlorid horečnatý, hexahydrát (E 511); glycerol (E 422) a voda na injekcie.

Ako vyzerá ADSTILADRIN a obsah balenia

ADSTILADRIN je intravezikálna suspenzia. Po rozmrazení je ADSTILADRIN opalescentná, bezfarebná suspenzia.

Injekčné liekovky sú jednorazové priehľadné liekovky zo skla typu 1 s brómbutylovou gumovou zátkou uzatvorenou ochranným hliníkovým viečkom proti neoprávnenej manipulácii.

ADSTILADRIN sa dodáva v škatuľke obsahujúcej štyri (4) 20 ml injekčné liekovky na jedno použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dánsko

Výrobca

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Fínsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg /Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Ferring 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

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Ferring Legemidler AS
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred použitím si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom, s imunodeficienciou a tehotné ženy

Zdravotnícki pracovníci s oslabeným imunitným systémom, imunodeficienciou alebo tehotné ženy nemajú pripravovať a podávať ADSTILADRIN ani s ním prichádzať do kontaktu z dôvodu teoretického rizika adenovírusovej infekcie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (*genetically modified organisms*, GMO).

- Akékoľvek rozliate množstvo ADSTILADRINU je potrebné na 30 minút ošetriť virucídnym prostriedkom (napr. 5 % roztokom chlórnanu sodného alebo dezinfekčným prostriedkom na báze peroxidu vodíka). Pre prípad rozliatia má byť v priestore na prípravu a v izbe pacienta k dispozícii dezinfekčný prostriedok.
- Pri zaobchádzaní s ADSTILADRINOM alebo pri jeho podávaní je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, zástery alebo ochranného odevu).

Rozmrazovanie a čas rozmrazovania

V prípade rozmrazovania pri izbovej teplote:

Zmrazené injekčné liekovky ADSTILADRINU sa rozmrazia približne o 3 – 5 hodín mimo kartónového puzdra, ak sú uchovávané pri izbovej teplote (20 – 25°C) (8 – 10 hodín vnútri puzdra). Chráňte injekčné liekovky pred svetlom, aj keď rozmrazovanie prebieha mimo kartónového puzdra.

Pri rozmrazovaní v chladničke:

Zmrazené injekčné liekovky ADSTILADRINU sa rozmrazia približne o 4 – 5 hodín mimo kartónového puzdra, ak sú uchovávané v chladničke (2 – 8 °C) (11 – 13 hodín v puzdre). Následný čas potrebný na to, aby rozmrazený ADSTILADRIN dosiahol izbovú teplotu, je približne 2 hodiny a 30 minút mimo kartónového puzdra (6 hodín vnútri puzdra).

Nevystavujte injekčné liekovky vyšším teplotám.

Všetky štyri injekčné liekovky je potrebné skontrolovať, či neobsahujú viditeľné častice a či nedošlo k zmene farby. Suspenzia je číra až mierne opalescentná a môže obsahovať opalescentné škvrny. Nepoužívajte, ak sú viditeľné častice alebo zmena farby. Jemne premiešajte. Netraste.

Po začatí procesu rozmrazovania (pri teplote 2 – 8°C a/alebo pri izbovej teplote) je potrebné na škatuľke zaznamenať dátum a čas umiestnenia a vybratia lieku z konkrétnych podmienok uchovávania. Pri vybratí lieku je potrebné na škatuľke zaznamenať čas, ktorý zostáva pre konkrétne prostredie uchovávania.

Pomôcky potrebné na instiláciu

- Štyri (4) rozmrazené injekčné liekovky ADSTILADRINU
- Štyri (4) odvzdušňovacie adaptéry na injekčnú liekovku (20 mm) určené pre injekčnú liekovku 30R
- Dve (2) štandardné polypropylénové injekčné striekačky s uzáverom typu Luer a objemom 50 alebo 60 ml alebo jedna (1) injekčná striekačka s uzáverom typu Luer s objemom 75 ml alebo viac (max. 100 ml)
- Dva (2) adaptéry s uzáverom typu Luer:
 - Jeden (1) rovný alebo intermitentný močový katéter s proximálnym lievikovým otvorom prispôbeným na pripojenie adaptéra s uzáverom typu Luer.
 - Na instiláciu ADSTILADRINU používajte iba katétre vyrobené z vinylu/PVC (nepotiahnuté alebo potiahnuté hydrogélom), červeného kaučukového latexu alebo silikónu. Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík.

Príprava

1. Pomocou aseptickkej techniky odstráňte uzáver z injekčnej liekovky ADSTILADRIN a pripevníte odvodušňovací adaptér injekčnej liekovky podľa pokynov výrobcu.
2. Pripojte injekčnú striekačku k adaptéru injekčnej liekovky a odoberte obsah injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Opakujte kroky 1 – 2 so zostávajúcimi tromi (3) injekčnými liekovkami, kým sa do jednej (1) alebo dvoch (2) injekčných striekačiek neodoberie 75 ml. Objemy v injekčných striekačkách nemusia byť rovnaké.
3. Akýkoľvek zvyšný objem zlikvidujte podľa všeobecných bezpečnostných opatrení.
4. ADSTILADRIN použite do 6 hodín od odobratia do injekčnej striekačky.

Instilácia ADSTILADRINU do močového mechúra

- Pred každou instiláciou ADSTILADRINU sa odporúča premedikácia anticholinergikami.
- ADSTILADRIN sa pred podaním musí zohriať na izbovú teplotu.
- Pred podaním ADSTILADRINU zaveďte pacientovi jeden rovný alebo intermitentný močový katéter s proximálnym lievikovým otvorom prispôbeným na pripojenie adaptéra s uzáverom typu Luer.
- Na instiláciu ADSTILADRINU používajte iba katétre vyrobené z vinylu/PVC (nepotiahnuté alebo potiahnuté hydrogélom), červeného kaučukového latexu alebo silikónu. Nepoužívajte katétre potiahnuté striebrom alebo antibiotikami ani s obsahom striebra alebo antibiotík.
- Pred instiláciou ADSTILADRINU použite katéter na úplné vyprázdenie močového mechúra pacienta. Katéter nevyberajte.
- Pripevnite koniec adaptéra katétra s uzáverom typu Luer k injekčnej striekačke obsahujúcej ADSTILADRIN a zasunite zúžený koniec adaptéra katétra do lievikovitého otvoru katétra.
- Pomaly instilujte 75 ml ADSTILADRINU do močového mechúra cez katéter, pričom sa musí zabezpečiť, aby sa podal celý objem.
- Po instilácii katéter vyberte.
- Nechajte ADSTILADRIN v močovom mechúre 1 hodinu. V priebehu 1 hodiny pôsobenia preložte pacienta približne každých 15 minút z ľavej strany na pravú, na chrbát a na brucho, aby sa maximalizovala expozícia povrchu močového mechúra. Ak sa počas pôsobenia u pacienta objavia kŕče močového mechúra alebo predčasné močenie, zmenu polohy pacienta možno upraviť alebo ju nevykonať.
- Vyprázdnite ADSTILADRIN z močového mechúra v rámci bežného vyprázdňovania močového mechúra, alebo pacient môže po uplynutí 1 hodiny močiť a tým úplne vyprázdniť močový mechúr.
- Vylúčený moč sa má pred spláchnutím toalety 15 minút dezinfikovať dvoma šálkami virucídneho prostriedku. Toto sa má urobiť počas prvých 2 dní po každom ošetrení.

Opatrenia, ktoré treba prijať v prípade náhodnej expozície

Je potrebné zabrániť náhodnej expozícii nadofaragén-firadenoveku vrátane kontaktu s pokožkou, očami a sliznicami.

- V prípade náhodnej expozície pokožky je potrebné postihnuté miesto dôkladne opláchnuť mydlom a vodou v priebehu najmenej 15 minút.
- V prípade náhodnej expozície očí je potrebné postihnuté miesto dôkladne opláchnuť vodou v priebehu najmenej 15 minút.
- V prípade náhodného požitia ihneď vypláchnite ústa a vypite veľké množstvo vody.

Opatrenia pri likvidácii lieku

Nepoužité lieky a jednorazové materiály, ktoré prišli do kontaktu s ADSTILADRINOM, sa musia umiestniť do kontajnerov na biologicky nebezpečný odpad na likvidáciu. Opakovane použiteľné vybavenie sa musí dekontaminovať podľa štandardných prevádzkových postupov zdravotníckeho zariadenia pre biologické nebezpečenstvo.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH A PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU
AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.