

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih delcev/ml intravezikalna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Nadofaragen firadenovek je zdravilo na osnovi genskega zdravljenja, ki vstavi gen za izražanje beljakovine humani interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) v celice sečnega mehurja. Gre za ne-replikacijski rekombinantni adenovirusni vektor tipa 5, ki vsebuje cDNK transgena IFN $\alpha 2b$ pod kontrolo takojšnjega-zgodnjega promotorja citomegalovirusa.

Nadofaragen firadenovek se proizvaja v človeških embrionalnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNK.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena viala vsebuje 20 ml suspenzije nadofaragen firadenovek s koncentracijo 3×10^{11} virusnih delcev (vd)/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 9,6 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intravezikalna suspenzija

Opalescentna, brezbarvna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ADSTILADRIN je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom sečnega mehurja, ki se ne odzivajo na Bacillus Calmette-Guérin (BCG), in sicer z mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja (NMIBC - non-muscle invasive bladder cancer) s karcinomom in situ (CIS - carcinoma in situ) s papilarnimi tumorji ali brez njih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti in izvajati v kliničnih centrih, nadzorovati pa ga mora zdravnik, ki ima izkušnje pri obravnavi bolnikov z NMIBC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila ADSTILADRIN je 75 ml s koncentracijo 3×10^{11} virusnih delcev (vd)/ml, danih z intravezikalno instilacijo vsake tri (3) mesece.

Najdaljše trajanje zdravljenja je treba določiti na podlagi kliničnega odziva in prenašanja pri posameznem bolniku. Odziv je treba ponovno ocenjevati pred vsako instilacijo in zdravilo ukiniti v primeru recidiva visoke stopnje (HG – high grade) ali nesprejemljive toksičnosti.

Antiholinergično predzdravljenje

Pred vsako instilacijo se priporoča predzdravljenje z enkratnim odmerkom antiholinergika (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, se ne priporoča prilagoditev odmerka.

Okvara jeter ali ledvic

Varnost in učinkovitost zdravila ADSTILADRIN pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic nista bili dokazani. Pri teh bolnikih se ne priporoča prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Zdravilo ADSTILADRIN ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja NMIBC, neodzivnega na BCG, s CIS s papilarnimi tumorji ali brez njih.

Način uporabe

Zdravilo ADSTILADRIN je namenjeno samo za intravezikalno instilacijo.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo ADSTILADRIN je treba pred uporabo odtajati in pripraviti za intravezikalno instilacijo. Za navodila glede priprave in dajanja glejte poglavje 6.6.

Intravezikalna instilacija

- V mehur pod aseptičnimi pogoji vstavite raven ali intermitentni urinski kateter s proksimalno lijakasto odprtino, ki bo sprejela luer-lock adapter. Za instilacijo zdravila ADSTILADRIN uporabljajte samo katetre iz vinila/PVC (neprevlečene ali prevlečene s hidrogelom), rdečega lateksa iz gume ali silikona. Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo.
- Uporabite kateter, da popolnoma izpraznite sečni mehur pred instilacijo. Ne odstranjujte katetra, temveč naj ta ostane na mestu za instilacijo (mestu namestitve) zdravila.
- Pritrdite luer-lock adapterja katetra na brizgo, ki vsebuje zdravilo ADSTILADRIN, in vstavite zoženi konec adapterja katetra v lijakasto odprtino katetra.
- V sečni mehur skozi kateter počasi instilirajte 75 ml zdravila ADSTILADRIN, pri čemer je treba zagotoviti, da se instilira celoten volumen.
- Po instilaciji odstranite kateter.
- Zdravilo ADSTILADRIN naj ostane v sečnem mehurju 1 uro. Med 1-urnim zadrževalnim časom je treba bolnika premikati z levega na desni bok, na hrbet in na trebuh, da se maksimizira izpostavljenost površine sečnega mehurja. Bolnika premaknite približno vsakih 15 minut. Če med zadrževalnim časom bolnik izkazuje krčenje mehurja ali prezgodnje praznjenje mehurja, se lahko obračanje bolnika prilagodi ali prekine.
- Zdravilo ADSTILADRIN po preteku 1 ure odstranite iz mehurja prek urinskega katetra ali pa naj bolnik urinira in popolnoma izprazni mehur.

- Izločeni urin pred izplakovanjem stranišča razkužujte 15 minut z 2 skodelicama virucidnega sredstva (npr. gospodinjanskega belila). Naročite bolniku, naj to stori po vsakem uriniranju prva 2 dni po vsakem zdravljenju (glejte tudi poglavje 4.4.).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Tveganje za mišično invazivni in metastatski rak sečnega mehurja pri odloženi cistektomiji

Zakasnitev cistektomije pri bolnikih s CIS s papilarnimi tumorji ali brez njih, ki se ne odziva na BCG, lahko privede do razvoja mišično invazivnega ali metastatskega raka sečnega mehurja.

Od 107 bolnikov s CIS, zdravljenih z zdravilom ADSTILADRIN v študiji CS-003, je pri 7,5 % bolnikov (n = 8) bolezen napredovala v rak sečnega mehurja, ki je bil mišično invaziven (pT2 ali večji) in/ali je imel metastaze v bezgavkah (pN+). Štirje bolniki so imeli napredovanje bolezni med zdravljenjem ob prvem recidivu, pri čemer je bil mediani čas od prvega odmerka do napredovanja 686 dni (razpon: 76-1178 dni). Pri preostalih štirih bolnikih so ob času cistektomije zvišali oceno stopnje bolezni, z medianim časom od vztrajanja ali ponovitve CIS do cistektomije 235 dni (razpon: 64-335 dni).

Če bolniki s CIS, ki so primerni za cistektomijo, nimajo popolnega odziva na zdravljenje po 3 mesecih ali če se CIS ponovi, je treba razmisliti o cistektomiji. Tveganje za razvoj mišično invazivnega ali metastatskega raka sečnega mehurja se poveča, če se cistektomija zakasni v prisotnosti vztrajnega CIS.

Okužba sečil

Okužbo sečil je treba izključiti pred vsako intravezikalno instilacijo zdravila (vnetje sluznice sečnega mehurja lahko poveča tveganje za hematološko diseminacijo zdravila ADSTILADRIN). Če med zdravljenjem diagnosticirajo okužbo sečil, je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik ni brez simptomov in zdravljenje z antibiotiki dokončano.

Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke

Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke ne smejo pripravljati ali dajati zdravila ADSTILADRIN ali priti v stik z njim zaradi teoretičnega tveganja za adenovirusno okužbo (glejte poglavje 6.6).

Bolniki z imunokomprimiranostjo

Imunokomprimirani bolniki, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, ne smejo priti v stik z zdravilom ADSTILADRIN zaradi teoretičnega tveganja za adenovirusno okužbo.

Izločanje vektorja

Bolnike je treba poučiti, naj pred uriniranjem dodajo dve skodelici virucidnega sredstva (npr. gospodinjanskega belila kot je 5-% natrijev hipoklorit) v straniščno školjko ter počakajo 15 minut,

preden splaknejo stranišče. To je treba storiti prva 2 dni po vsakem zdravljenju. Bolnike je treba poučiti, da si umijejo roke po uporabi stranišča.

Poškodba in kontaminacija sečil

Zaradi intravezikalne poti uporabe je treba paziti, da se ne poškodujejo sečila ali da se vanje ne vnesejo kontaminanti.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati kontracepcijo s pregradno metodo, da se izognejo izpostavitvi spolnih partnerk virusu (glejte poglavje 4.6).

Ženske bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (dvojna metoda), da se izognejo teoretičnemu tveganju izpostavitve celic ploda virusu (glejte poglavje 4.6).

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom ADSTILADRIN, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev.

Antiholinergično predzdravljenje

Pred vsako instilacijo se priporoča predzdravljenje z enkratnim odmerkom antiholinergika (razen če je kontraindicirano) za zmanjšanje možnega draženja sečnega mehurja in preprečevanje prezgodnjega praznjenja sečnega mehurja.

Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo ADSTILADRIN vsebuje polisorbato 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ADSTILADRIN je treba preveriti stanje nosečnosti pri ženskah v rodni dobi.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (dvojna metoda).

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati kontracepcijo s pregradno metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nadofaragen firadenovek pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila ADSTILADRIN se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z nadofaragen firadenovek.

Dojenje

Ni znano, ali se nadofaragen firadenovek izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ADSTILADRIN, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih nadofaragen firadenovek na plodnost ni na voljo. Predklinične študije niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ADSTILADRIN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili znaki in simptomi spodnjih sečil, povezani s postopkom intravezikalne instilacije, izcedek na mestu namestitve (33,1 %), spazem sečnega mehurja (19,7 %), nujna potreba po mikciji (18,5 %), hematurija (16,6 %), disurija (15,9 %), okužba sečil (14,6 %), bolečina v spodnjih sečilih (10,8 %) in polakisurija (9,6 %). Poleg tega so pogosto poročali tudi o drugih neželenih učinkih, kot so utrujenost (23,6 %), vročina (15,9 %), mrzlica (15,3 %), glavobol (15,3 %) in driska (10,8 %).

Najpogostejši močno izraženi neželeni učinki (NCI CTCAE stopnja ≥ 3) so bili nujna potreba po mikciji (1,3 %), sinkopa (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), spazem sečnega mehurja (0,6 %) in urinska inkontinenca (0,6 %).

Najpogostejši resen neželeni učinek je bila sinkopa (0,6 %).

Pogostnost ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 1,3 %. Neželeni učinki, ki so najpogosteje vodili v prekinitiv zdravljenja, so bili izcedek na mestu namestitve (0,6 %) in spazem sečnega mehurja (0,6 %).

Pogostnost začasne prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 34,4 %. Neželeni učinki, ki najpogosteje vodijo do začasne prekinitve zdravljenja, so bili izcedek na mestu namestitve (24,2 %), nujna potreba po mikciji (8,3 %), spazem sečnega mehurja (8,3 %) in urinska inkontinenca (2,5 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V ključni, enokračni študiji CS-003 je bilo zdravilo ADSTILADRIN izpostavljenih 157 bolnikov. Preglednica 1 navaja neželene učinke, ugotovljene pri bolnikih z NMIBC, ki se ne odziva na BCG. Razen če ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov iz vseh vzrokov, ugotovljenih pri 157 bolnikih, izpostavljenih nadofaragen firadenovek z medianim trajanjem zdravljenja 3,4 meseca v klinični študiji CS-003. Pogostnosti neželenih učinkov v klinični študiji CS-003 temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov iz vseh vzrokov, pri čemer lahko del dogodkov pri neželenem učinku izhaja iz drugih vzrokov, kot je zdravilo, na primer bolezni, postopka instilacije, drugih zdravil ali nepovezanih vzrokov.

Neželeni učinki so razvrščeni v skupine po organskih sistemih po MedDRA in pogostnostih.

Pogostnosti so opredeljene na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitopenija nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	nemir
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	sinkopa omotica parestezija
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija vročinski obliv
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska abdominalna bolečina ¹
	pogosti	navzea bruhanje nujna potreba po odvajanju blata bolečina v prebavnem traktu
Bolezni kože in podkožja	pogosti	nočno znojenje hiperhidroza alergijski dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija artralgija bolečina v okončini mišična šibkost mišično-skeletna okorelost
Bolezni sečil	zelo pogosti	spazem sečnega mehurja nujna potreba po mikciji hematurija ² disurija bolečina v spodnjih sečilih ³ polakisurija
	pogosti	urinska inkontinenca ⁴ nokturija retencija urina krvavitev iz sečil nenormalen vonj urina neinfekcijski cistitis
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	nelagodje v predelu vulve in nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	izcedek na mestu instilacije utrujenost ⁵ pireksija mrzlica
	pogosti	bolečina gripi podobna bolezen slabo počutje neprenašanje zdravila
Preiskave	pogosti	zvečano izločanje urina

¹ Vključuje abdominalno bolečino, bolečino v zgornjem delu trebuha, bolečino v spodnjem delu trebuha in nelagodje v trebuhu.

² Vključuje hematurijo in prisotnost krvi v urinu.

³ Vključuje bolečino v mehurju, bolečino v sečnici, nelagodje v mehurju in draženje mehurja.

⁴ Vključuje urinsko inkontinenco in urgentno inkontinenco.

⁵ Vključuje utrujenost in astenijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

O sinkopi (0,6 %) so poročali kot o neželenem učinku z začetkom 4 dni po zdravljenju. Padec, ki je posledica izgube zavesti, je povzročil poškodbe, ki so zahtevale nujno zdravstveno oskrbo. Sinkopa je izzvenela 3 dni po nastopu in se ni ponovila pri nadaljnjih zdravljenjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah ni bilo izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila ADSTILADRIN. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnika natančno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov, ga simptomatsko zdraviti in po potrebi uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Celična in genska terapija novotvorb. Oznaka ATC: L01XL10.

Mehanizem delovanja

Zdravilo ADSTILADRIN je zdravilo na osnovi genskega zdravljenja, ki vsebuje ne-replikacijski rekombinantni adenovirusni vektor tipa 5 z vgrajenim humanim transgenom IFN α 2b. Intravezikalna uporaba zdravila ADSTILADRIN povzroči vstop virusnih delcev v tumorske celice in urotelij, ki tvorijo površino svetline mehurja, kar vodi v izražanje beljakovine IFN α 2b v teh celicah. V transduciranih celicah se virusna DNK ne integrira v genom. Zdravljenje z nadofaragen firdenovek je izkazalo protitumorske učinke pri miših s ksenografti sečnega mehurja (rakavih celic).

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični marker IFN α 2b je bil prisoten v urinu vseh bolnikov v študijah faze 1 in 2, razen pri dveh bolnikih z najnižjo ravno odmerka v študiji faze 1 (3×10^9 vd/ml). Beljakovino IFN α 2b v urinu so zaznali do 12. dne po odmerku.

V serumu so bile zaznane merljive ravni beljakovine IFN α 2b pri podskupini bolnikov (4 od 17) v študiji faze 1. Obseg izpostavljenosti je bil nizek in prehodan, z največ 96-urnim trajanjem izpostavljenosti po odmerku. V študiji faze 2 je 12 od 40 bolnikov imelo merljivo koncentracijo beljakovine IFN α 2b v serumu 2. dan in 2 od 40 bolnikov 12. dan 1. meseca.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila ADSTILADRIN so ocenili v študiji CS-003 (NCT02773849), ki je bila odprta, enokračna, multicentrična ključna študija pri 157 bolnikih z NMIBC visoke stopnje (HG -

high-grade), neodzivnim na BCG. Študija je vključevala 107 bolnikov s karcinomom in situ (CIS) s papilarnimi tumorji ali brez njih (CIS ± Ta/T1), od katerih so 103 bolnike ocenili glede učinkovitosti.

Visoko tvegani, na BCG neodzivni NMIBC je bil opredeljen kot vztrajna bolezen po zadostnem zdravljenju z BCG, ponovitev bolezni po začetnem stanju brez tumorja po zadostnem zdravljenju z BCG ali bolezen s T1 po enem uvodnem ciklu zdravljenja z BCG. Zadostno zdravljenje z BCG je bilo opredeljeno kot dajanje vsaj pet od šestih odmerkov začetnega uvodnega cikla ter vsaj dva od treh odmerkov vzdrževalnega zdravljenja ali vsaj dva od šestih odmerkov drugega uvodnega cikla. Pred začetkom zdravljenja so vsi bolniki imeli transuretralno resekcijo tumorja sečnega mehurja (TURBT - transurethral resection of bladder tumour), da bi odstranili vso resektabilno bolezen (komponente Ta in T1). Preostali CIS (komponente Tis), ki ni bil primeren za popolno resekcijo, je bil dovoljen. Iz študije so bili izključeni bolniki z ekstrevezikalnim (tj. v sečnici, sečevodu ali ledveni medenici), mišično invazivnim (T2-T4) ali metastatskim karcinomom urotelija.

Primarni cilj je bil oceniti stopnjo popolnega odziva (CR - complete response) (kot je opredeljeno z negativnimi rezultati cistoskopije, s TURBT/biopsijami po potrebi in citologijo urina). Sekundarni cilj je bil oceniti trajnost CR.

Status bolezni so ocenjevali vsake 3 mesece s cistoskopijo, citologijo in biopsijami, kadar je bilo klinično indicirano. Obvezne biopsije mehurja so bile izvedene pri bolnikih, ki so ostali odzivni v 12. mesecu.

Bolniki so prejeli zdravilo ADSTILADRIN (75 ml intravezikalne instilacije s 3×10^{11} virusnih delcev/ml; glejte poglavje 4.2) vsake tri mesece 12 mesecev v odsotnosti HG recidiva. Vsem bolnikom je bilo ponujeno nadaljnje zdravljenje z zdravilom ADSTILADRIN v primeru odsotnosti HG recidiva in spremljali so jih glede varnosti, in sicer ne glede na nadaljnje zdravljenje do največ 5 let od prvega odmerka.

Značilnosti študijske populacije (n = 103) za oceno učinkovitosti pri CIS so bile naslednje: mediana starost 71 let (v razponu od 44 do 89 let), pri čemer je bilo 76,7 % bolnikov starejših od 65 let. 88,3 % bolnikov je bilo moškega spola in 11,7 % ženskega spola. Vzorec tumorjev ob vključitvi v študijo je bil CIS s T1 (4,9 %), CIS z visoko stopnjo Ta (18,4 %) in samo CIS (76,7 %). Mediano število prejšnjih instilacij BCG je bilo 12 (razpon 8 do 18).

Zdravilo ADSTILADRIN je doseglo primarni opazovani dogodek popolnega odziva v 3. mesecu pri bolnikih s CIS ± Ta/T1.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti iz študije CS-003

Merilo izida učinkovitosti	Zdravilo ADSTILADRIN (n = 103)
Stopnja popolnega odziva^a v 3. mesecu, % (n) (95-% IZ)	53,4 % (55) (43,3; 63,3)
Trajanje odziva^b	-
Mediana v mesecih ^c (razpon)	9,7 (3; 61)
% (n) s trajanjem \geq 12 mesecev ^d	45,5 % (25)

^a CR je bil dosežen, ko je bila citologija urina negativna in s cistoskopijo niso bile vidne nobene lezije in/ali so bile biopsije sečnega mehurja (če so bile izvedene) negativne.

^b Na podlagi 55 bolnikov, ki so dosegli popoln odziv.

^c Odraža časovno obdobje od trenutka, ko je bil dosežen popoln odziv.

^d Nominalna vrednost za obisk za oceno učinkovitosti od časa od prve instilacije zdravila ADSTILADRIN.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADSTILADRIN za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje malignih novotvorb sečnega mehurja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih v študijah faze 1 in 2 ni bilo zaznati sistemske izpostavljenosti DNK, izhajajoče iz vektorja, razen pri enem od 40 bolnikov v študiji faze 2.

V urinu večine bolnikov v študiji faze 1 in vseh bolnikov v študiji faze 2 je bila prisotna za vektor specifična DNK. Prisotnost je korelirala z ravno odmerka. V študiji faze 1 se je za vektor specifična DNK ohranila vsaj 14 dni, v študiji faze 2 pa vsaj 12 dni. Pred drugim odmerkom so bili 3 od 23 bolnikov (13 %) v študiji faze 2 pozitivni na vektorsko specifično DNK.

Pomožna snov Syn3NODA izboljša učinkovitost vstopa adenovirusa v urotelijske celice. Sistemsko izpostavljenost Syn3NODA so ocenili v študiji faze 1 in ugotovili, da je bila prehodna, s povprečnim $t_{1/2}$ izločanja 8,4 ure, brez dokazov za retencijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na opicah je intravezikalno aplicirani nadofaragen firadenovek povzročil blago do zmerno vnetje sečil, vključno s kroničnim vnetjem v *tunica muscularis*, razjedami in spremembami v tkivu (hiperplazija urotelija in citoplazemska vakuolizacija) po prvem in drugem odmerku. Po 2-mesečnem obdobju okrevanja po drugem odmerku so opazili delno izzvenenje, pri čemer sta pri nekaj živalih ostala minimalno vnetje urotelija in fibroza v *lamina propria* sečnega mehurja.

Študije kancerogenosti z nadofaragen firadenovek niso bile izvedene.

Študije škodljivega vpliva na razmnoževanje z nadofaragen firadenovek niso bile izvedene. Pomožna snov Syn3NODA se je razporedila v jajčnik in maternico pri podganjih samicah ter v moda in prostato pri kunčjih samcih po intravezikalnem odmerjanju. Nadofaragen firadenovek se je razporedil v jajčnik pri opičjih samicah in moda pri opičjih samcih po intravezikalnem odmerjanju. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih s Syn3NODA niso bile ugotovljene z zdravljenjem povezane makroskopske ali histopatološke ugotovitve v reprodukcijskih tkivih podgan (i.v. študija, samo Syn3NODA) ali opic *Cynomolgus* (intravezikalna študija) pri izpostavljenosti do 143-kratnika oziroma 124-kratnika ter 47-kratnika in 57-kratnika klinične sistemske AUC pri samcih oziroma samicah opic ter samcih oziroma samicah podgan. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih z nadofaragen firadenovek niso bile ugotovljene z zdravljenjem povezane makroskopske ali histopatološke ugotovitve v reprodukcijskih tkivih opic *Cynomolgus* pri izpostavljenosti do 11-kratnika sistemske izpostavljenosti pri kliničnem odmerku.

Za pomožno snov Syn3NODA je bilo dokazano, da ni genotoksična tako v *in vitro* preskusih (mutagenost bakterij in kromosomske aberacije v humanih limfocitih) kot tudi v *in vivo* študiji mikronukleusov pri podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropil)-N-(3-laktobionamidopropil)]-kolamid)
citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH) (E 330)
natrijev citrat (za uravnavanje pH) (E 331)
polisorbat 80 (E 433)
hidroksipropilbetadeks (E 459)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH) (E 339)
trometamol (za uravnavanje pH)
saharoza
magnezijev klorid heksahidrat (E 511)
glicerol (E 422)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo. V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Pogoji začasnega shranjevanja neodprtih vial

Zdravilo se lahko shranjuje pri temperaturi do -20 ± 5 °C največ tri mesece, pri čemer ne sme preteči izvirni datum izteka roka uporabnosti, natisnjen na viali in škatli.

Pri shranjevanju pri temperaturi do -20 ± 5 °C je treba zabeležiti datum začetka shranjevanja pri temperaturi do -20 ± 5 °C. Poleg tega je treba na škatlo napisati datum, do katerega je treba zdravilo zavreči, če se ni uporabilo. Ta datuma naj bosta razmaknjena za tri mesece, vendar ne smeta biti poznejša od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Datum zavrženja nadomesti prvotni datum izteka roka uporabnosti.

Ko se enkrat začne postopek odtaljevanja vial, se zdravilo ADSTILADRIN lahko shranjuje:

- v hladilniku pri temperaturi 2-8 °C največ sedem dni in
- pri sobni temperaturi največ 24 ur, vključno s časom odtaljevanja.
- ko se enkrat začne postopek odtaljevanja, vial ne zamrzujte več.

Viale je dovoljeno premikati med hladilnikom in sobno temperaturo, če se ne preseže dovoljeni skupni čas shranjevanja pri vsakem od teh pogojev (24 ur pri sobni temperaturi in 7 dni v hladilniku, vključno s časom odtaljevanja).

Stabilnost med uporabo po odvzemu iz vial

Če ni mogoče uporabiti suspenzije kmalu po odvzemu iz vial, se raztopina lahko shranjuje v injekcijskih brizgah do 6 ur pri sobni temperaturi (20-25 °C), zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi.

Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja po odprtju pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do -60 °C.

Zaščitite vialo pred svetlobo. Vialo shranjujte v zunanji škatli.

Za pogoje shranjevanja neodprtih vial in zdravila po odvzemu iz vial glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml intravezikalne suspenzije v enodmerni prozorni stekleni viali tipa 1 z zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjeni s tesnilom iz aluminija za zaščito pred nedovoljenimi posegi.

Ena škatla vsebuje štiri vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme (GSO).

- Vsako razlitje zdravila ADSTILADRIN je treba 30 minut tretirati z virucidnim sredstvom (na primer 5-% natrijevim hipokloritom ali razkužilom na osnovi vodikovega peroksida). Razkužilo naj bo prisotno na območju priprave in v sobi bolnika v primeru razlitja.
- Pri rokovanju z zdravilom ADSTILADRIN in njegovem dajanju je treba uporabljati osebno varovalno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, predpasnikom ali zaščitnimi oblačili).
- Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke ne smejo pripravljati ali dajati zdravila ADSTILADRIN ali priti v stik z njim.

Odtaljevanje in čas odtaljevanja

Pri odtaljevanju pri sobni temperaturi:

Zamrznjene vialo se bodo odtalile v približno 3-5 urah, potem ko jih postavite na sobno temperaturo (20-25 °C) zunaj kartonskega gnezda (v 8-10 urah znotraj gnezda). Zaščitite vialo pred svetlobo, tudi če se odtaljujejo zunaj kartonskega gnezda.

Pri odtaljevanju v hladilniku:

Zamrznjene vialo zdravila ADSTILADRIN se bodo odtalile v približno 4-5 urah, potem ko jih postavite v hladilnik (do 8 °C) zunaj kartonskega gnezda (v 11-13 urah znotraj gnezda). Čas za izenačitev temperature odtaljenega zdravila ADSTILADRIN s sobno temperaturo je približno 2 uri in 30 minut zunaj kartonskega gnezda (6 ur znotraj gnezda).

Vialo ne izpostavljajte višjim temperaturam.

Vse štiri vialo je treba pregledati glede vidnih delcev in spremembe barve. Suspenzija je bistra do rahlo opalescentna in lahko vsebuje opalescentne madeže. Ne uporabljajte, če opazite vidne delce ali spremembo barve. Nežno premešajte. Ne stresajte.

Po začetku postopka odtaljevanja (pri 2-8 °C in/ali pri sobni temperaturi) je treba na škatlo zapisati datum in čas prenosa zdravila v določene pogoje shranjevanja in prenosa iz njih. Po prenosu zdravila je treba na škatlo zapisati preostali čas shranjevanja zdravila v določenih pogojih shranjevanja.

Potrebni pripomočki za instilacijo

- Štiri (4) odtaljene vialo zdravila ADSTILADRIN

- Štirje (4) odzračevalni adapterji za vialo (20-mm), primerni za vialo 30R
- Dve (2) standardni injekcijski brizgi z nastavkom luer-lock iz polipropilena s prostornino 50 ml ali 60 ml ali ena (1) injekcijska brizga z nastavkom luer-lock s prostornino 75 ml ali več (največ 100 ml)
- Dva (2) luer-lock adapterja:
 - En (1) raven ali intermitentni urinski kateter s proksimalno lijakasto odprtino, ki bo sprejela luer-lock adapter.
 - Za instilacijo zdravila ADSTILADRIN uporabljajte samo katetre iz vinila/PVC (neprevlečene ali prevlečene s hidrogelom), rdečega lateksa iz gume ali silikona. Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo.

Upoštevajte splošne previdnostne ukrepe za rokovanje z biološko nevarnimi materiali. Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke ne smejo pripravljati ali dajati zdravila ADSTILADRIN ali priti v stik z njim.

Priprava

1. Z aseptično tehniko odstranite pokrovček z vialo zdravila ADSTILADRIN in pritrdite odzračevalni adapter za vialo v skladu z navodili proizvajalca.
2. Povežite injekcijsko brizgo z adapterjem za vialo in povlecite vsebino vialo v injekcijsko brizgo. Ponavljajte koraka 1-2 za preostale tri (3) vialo, dokler ne izvlčete 75 ml v eno (1) ali dve (2) injekcijski brizgi. Ni treba, da sta volumna v injekcijskih brizgah enaka.
3. Morebitni preostali volumen zavržite v skladu s standardnimi postopki v ustanovi (glejte spodnje poglavje Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila).
4. Uporabite zdravilo ADSTILADRIN v 6 urah po prenosu v injekcijsko brizgo.

Instilacija zdravila ADSTILADRIN v sečni mehur

- Pred vsako instilacijo zdravila ADSTILADRIN se priporoča predzdravljenje z antiholinergikom.
- Zdravilo ADSTILADRIN je treba pred uporabo izenačiti s sobno temperaturo.
- Pred dajanjem zdravila ADSTILADRIN bolniku v aseptičnih pogojih vstavite v bolnikov sečni mehur en raven ali intermitentni urinski kateter s proksimalno lijakasto odprtino, ki bo sprejela luer-lock adapter.
- Za instilacijo zdravila ADSTILADRIN uporabljajte samo katetre iz vinila/PVC (neprevlečene ali prevlečene s hidrogelom), rdečega lateksa iz gume ali silikona. Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo.
- Uporabite kateter, da popolnoma izpraznite bolnikov sečni mehur pred instilacijo zdravila. Ne odstranite katetra.
- Pritrdite luer-lock adapterja katetra na brizgo, ki vsebuje zdravilo ADSTILADRIN, in vstavite zoženi konec adapterja katetra v lijakasto odprtino katetra.
- V sečni mehur skozi kateter počasi instilirajte 75 ml zdravila ADSTILADRIN, pri čemer je treba zagotoviti, da se instilira celoten volumen.
- Po instilaciji odstranite kateter.
- Zdravilo ADSTILADRIN naj ostane v sečnem mehurju 1 uro. Med 1-urnim zadrževalnim časom bolnika približno vsakih 15 minut premestite z levega na desni bok, na hrbet in na trebuh, da se maksimizira izpostavljenost površine sečnega mehurja. Če bolnik izkazuje krčenje mehurja ali prezgodnje praznjenje mehurja med zadrževalnim časom, se lahko premeščanje bolnika prilagodi ali prekine.
- Zdravilo ADSTILADRIN po preteku 1 ure odstranite iz mehurja prek urinskega katetra ali pa naj bolnik urinira in popolnoma izprazni mehur.
- Izločeni urin je treba pred izplakovanjem stranišča razkuževati 15 minut z 2 skodelicama virucidnega sredstva (npr. gospodinjskega belila). Naročite bolniku, naj to stori po vsakem uriniranju prva 2 dni po vsakem zdravljenju.

Ukrepi ob nenamerni izpostavljenosti

Nenamerni izpostavljenosti nadofaragen firadenovek, vključno s stikom s kožo, očmi in sluznicami, se je treba izogibati.

- V primeru nenamerne izpostavljenosti kože je treba prizadeto območje temeljito čistiti z milom in vodo vsaj 15 minut.
- V primeru nenamerne izpostavljenosti oči je treba prizadeto območje temeljito izpirati z vodo vsaj 15 minut.
- V primeru nenamernega zaužitja takoj izperite usta in popijte veliko vode.

Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Neporabljeno zdravilo in materiale za enkratno uporabo, ki so prišli v stik z zdravilom ADSTILADRIN, je treba odstraniti v vsebnike za biološke odpadke za uničenje. Opremo za večkratno uporabo je treba dekontaminirati v skladu s postopki za obravnavo biološko nevarnih materialov v ustanovi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2035/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila ADSTILADRIN pri odraslih bolnikih z NMIBC, neodzivnim na BCG, s CIS s papilarnimi tumorji ali brez njih mora imetnik dovoljenja za promet predložiti poročilo o primarnem kliničnem preskušanju ABLE-22, ki je randomizirano, multicentrično, odprto preskušanje faze III, ki še poteka, in sicer vključno z rezultati iz kraka 1 z monoterapijo z nadofaragen firadenovek: i) stopnja CR v 3. mesecu (z izključitvijo ponovne uvedbe) in trajanje teh odzivov ter ii) podatki o varnosti.	31. marec 2029

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih delcev/ml intravezikalna suspenzija
nadofaragen firadenovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 ml suspenzije nadofaragen firadenovek s koncentracijo 3×10^{11} virusnih delcev/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Syn3NODA, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, hidroksipropilbetadeks, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, trometamol, saharoza, magnezijev klorid heksahidrat, glicerin in voda za injekcije. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

intravezikalna suspenzija

20 ml \times 4 viale

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
intravezikalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte vialo v škatli.

Shranjujte pri temperaturi do -60 °C.

Spodaj je mogoče zabeležiti preostali rok uporabnosti pri različnih pogojih shranjevanja.

Datum premestitve na temperaturo -20 ± 5 °C: ___/___/___

Nov datum izteka roka uporabnosti (tri mesece pozneje) pri temperaturi -20 ± 5 °C): ___/___/___

Po začetku odtaljevanja:

Temp.	Datum + čas začetka	Datum + čas zaključka	Preostali čas

Po odtaljevanju skupni čas shranjevanja pri vsakem od pogojev ne sme preseči 7 dni pri temperaturi 2-8 °C in 24 ur pri temperaturi 20-25 °C.

Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme.

Neporabljeno zdravilo in materiale za enkratno uporabo, ki so prišli v stik z zdravilom ADSTILADRIN, je treba odstraniti v vsebnike za biološke odpadke za uničenje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2035/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih delcev/ml intravezikalna suspenzija
nadofaragen firadenovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 ml suspenzije nadofaragen firadenovek s koncentracijo 3×10^{11} virusnih delcev/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Syn3NODA, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, hidroksipropilbetadeks, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, trometamol, saharoza, magnezijev klorid heksahidrat, glicerin in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

intravezikalna suspenzija

20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
intravezikalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte vialo v škatli.

Shranjujte pri temperaturi do -60 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme.
Neuporabljeni zdravilo in materiale za enkratno uporabo, ki so prišli v stik z zdravilom ADSTILADRIN, je treba odstraniti v vsebnike za biološke odpadke za uničenje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2035/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusnih delcev/ml intravezikalna suspenzija nadofaragen firadenovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ADSTILADRIN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ADSTILADRIN
3. Kako se daje zdravilo ADSTILADRIN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADSTILADRIN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADSTILADRIN in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ADSTILADRIN je zdravilo na osnovi genskega zdravljenja, ki vsebuje učinkovino nadofaragen firadenovek.

Zdravilo ADSTILADRIN se uporablja pri odraslih za zdravljenje mišično neinvazivnega raka sečnega mehurja. Pri raku sečnega mehurja, ki ni mišično invaziven, so rakave celice prisotne v tkivu, ki obdaja notranjost sečnega mehurja, vendar se niso razširile v steno mehurja. Uporablja se pri odraslih, pri katerih se rak sečnega mehurja ni odzval na zdravljenje z Bacillus Calmette-Guérin (BCG; to je raztopina, ki se uporablja za spodbujanje imunskega sistema, torej naravnih obramb telesa, pri zdravljenju raka sečnega mehurja) ali se je vrnil po zdravljenju z njim.

Učinkovina v zdravilu ADSTILADRIN, imenovana nadofaragen firadenovek, temelji na virusu, ki je bil spremenjen tako, da se ne more širiti po telesu. Virus v celice na notranji površini sečnega mehurja dostavi delujočo kopijo gena, ki vsebuje navodila za izdelavo beljakovine interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$). To omogoča sečnemu mehurju, da proizvede beljakovino IFN $\alpha 2b$, ki upočasni ali ustavi rast rakavih celic ter poleg tega spodbudi imunski sistem, da jih napade.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ADSTILADRIN

Ne smete dobiti zdravila ADSTILADRIN:

- če ste alergični na nadofaragen firadenovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obstaja tveganje za poslabšanje vašega raka, če se operacija za odstranitev celotnega ali dela sečnega mehurja po zdravljenju s tem zdravilom odloži.

Preden dobite zdravilo ADSTILADRIN, se posvetujte z zdravnikom:

- če ste imunsko oslabljeni ali imate imunsko pomanjkljivost (ko je sposobnost vašega imunskega sistema za boj proti okužbam zmanjšana). Zdravnik bo ocenil, ali smete dobiti zdravilo ADSTILADRIN;
- če imate okužbo sečil. Obvestite zdravnika, če imate pred zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN ali med njim znake okužbe ali vnetja sečnega mehurja ali ledvic, vključno z naslednjimi:
 - moten ali krvav urin;
 - bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju;
 - vročina;
 - pritisk ali krči v spodnjem delu trebuha ali hrbta;
 - močna potreba po pogostem uriniranju, celo takoj po tem, ko je mehur že izpraznjen.
 Če vam med zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN diagnosticirajo okužbo sečil, bo zdravnik prekinil zdravljenje, dokler ne končate zdravljenja z antibiotiki in dokler okužba sečil ni pozdravljena.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo ADSTILADRIN.

Potem ko ste dobili zdravilo ADSTILADRIN:

- prva 2 dni po prejemu zdravila ADSTILADRIN morate pred odvajanjem urina dodati v straniščno školjko dve skodelici gospodinjskega belila (npr. 5-% natrijev hipoklorit). Po odvajanju urina počakajte 15 minut, preden splaknete stranišče. Prepričajte se, da ste si zagotovo umili roke po uporabi stranišča. To je zaradi teoretičnega tveganja, da se lahko učinkovina zdravila ADSTILADRIN začasno izloča v vaš urin.
- Ne smete darovati krvi, organov, tkiv ali celic.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila ADSTILADRIN pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila proučena, saj se navedena bolezen pojavlja le pri odraslih.

Druga zdravila in zdravilo ADSTILADRIN

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo ADSTILADRIN.

Nosečnost

Zdravilo ADSTILADRIN se ne priporoča, če ste noseči ali če ste ženska v rodni dobi, ki ne uporablja učinkovite kontracepcije (metod preprečevanja zanositve). Podatkov o uporabi zdravila ADSTILADRIN pri nosečnicah ni. Ni znano, ali je zdravilo ADSTILADRIN varno uporabljati med nosečnostjo in ali lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN in še 6 mesecev po tem, ko dobite zadnji odmerek, uporabljati učinkovito kontracepcijo (dvojno kontracepcijo, torej dve metodi preprečevanja zanositve, ki ju uporabljajte skupaj, ponavadi pregradno metodo, kot je kondom, sočasno s hormonsko kontracepcijo). Zdravnik bo preveril, ali ste noseči, preden vam bodo dali zdravilo ADSTILADRIN.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo ADSTILADRIN prehaja v materino mleko. Zdravnik bo odločil, ali lahko nadaljujete z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN.

Moški

Med zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN in še 3 mesece po tem, ko dobite zadnji odmerek, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo s pregradno metodo. Polega tega med zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN in še 3 mesece po tem, ko dobite zadnji odmerek, ne smete darovati semena.

Partnerji

Vaši partnerji se morajo med vašim zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN in še 3 mesece po tem, ko dobite zadnji odmerek, izogibati stiku z vašim semenom. To je zato, da preprečite, da bi vaš partner prišel v stik z virusom.

Če je vaša partnerka ženska v rodni dobi, mora med vašim zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN in še 6 mesecev po tem, ko dobite zadnji odmerek, uporabljati učinkovito (dvojno) kontracepcijo. To je zato, da se prepreči teoretično tveganje izpostavitve celic ploda virusu.

Posvetujte se z zdravnikom, katere metode kontracepcije so primerne.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo ADSTILADRIN vplivalo na vašo sposobnost vožnje in uporabe strojev.

Zdravilo ADSTILADRIN vsebuje polisorbato 80

Zdravilo ADSTILADRIN vsebuje pomožno snov, imenovano polisorbato 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

3. Kako se daje zdravilo ADSTILADRIN

Zdravljenje z zdravilom ADSTILADRIN bo nadzoroval zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov z mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja.

Zdravljenje z zdravilom ADSTILADRIN se izvaja z odmerkom 3×10^{11} virusnih delcev/ml v volumnu 75 ml, ki se vbrizga v vaš sečni mehur. Zdravilo vam bodo dajali vsake tri mesece, dokler se ne prenehate odzivati na zdravljenje ali dokler zdravljenja ne morete več prenašati.

Preden dobite zdravilo ADSTILADRIN

Zdravnik vam lahko pred dajanjem zdravila ADSTILADRIN predpiše še eno zdravilo (tako imenovan antiholinergik). To zdravilo se daje zato, da zmanjšuje morebitno draženje sečnega mehurja in preprečuje izločanje urina pri dajanju zdravila ADSTILADRIN. Vzemite to zdravilo, kot vam je naročil zdravnik.

Kako dobite zdravilo ADSTILADRIN

- V sečni mehur vam bodo vstavili urinski kateter (upogljivo cevko), da iz njega odstranijo urin.
- Zdravilo ADSTILADRIN se bo počasi preneslo v vaš sečni mehur skozi urinski kateter, ki ga bodo odstranili po tem, ko se bo v sečni mehur preneslo vse zdravilo.
- Zdravilo ADSTILADRIN bo ostalo v vašem sečnem mehurju 1 uro in zdravnik vas bo morda prosil, da spremenite položaj z levega boka na desnega in s hrbta na trebuh. To je zato, da se zagotovi, da zdravilo ADSTILADRIN doseže celotno notranjo površino vašega sečnega mehurja.
- Če med postopkom dobite krče mehurja ali izločite urin, vas bo zdravnik morda prosil, da spremenite položaj.
- Po 1 uri bo zdravnik izpraznil vaš sečni mehur s pomočjo urinskega katetra ali pa vas bo prosil, da urinirate.

Če ste dobili več zdravila ADSTILADRIN, kot bi smeli

Ker vam zdravilo daje zdravnik, je malo verjetno, da bi prejeli preveč zdravila. Če se to zgodi, bo zdravnik po potrebi zdravil vaše simptome.

Če zamudite termin za prejem zdravila ADSTILADRIN

- Takoj pokličite zdravnika, da določite nov termin.
- Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali dobivati zdravilo ADSTILADRIN

Prenehanje zdravljenja lahko ustavi učinek zdravila. Ne prenehajte z zdravljenjem z zdravilom ADSTILADRIN, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravilu ADSTILADRIN se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

V klinični študiji so poročali o resnem neželenem učinku omedlevanju (pogosto, lahko se pojavi pri največ 1 od 10 oseb). Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi omedlevanje.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb)

- iztekanje tekočine iz mesta, kamor je bilo dano zdravilo (izcedek na mestu namestitve);
- občutek utrujenosti;
- vročina (pireksija);
- mrzlica;
- nehoteno krčenje sečnega mehurja (spazem sečnega mehurja);
- nenadna nujna potreba po izločanju urina (nujna potreba po mikciji);
- kri v urinu (hematurija);
- boleče uriniranje (disurija);
- bolečina v delih telesa, kjer se nabira in izloča urin (bolečina v spodnjih sečilih);
- nenormalno pogosto uriniranje (polakisurija);
- driska;
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu);
- glavobol;
- okužba v delih telesa, kjer se nabira in izloča urin (okužba sečil).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- bolečina;
- gripi podobna bolezen;
- splošno slabo počutje; (slabo počutje);
- neprenašanje zdravila;
- pomanjkanje nadzora nad izločanjem urina (urinska inkontinenca);
- potreba po uriniranju ponoči (nokturija);
- nezmožnost popolnega praznjenja mehurja (retencija urina);
- krvavitev v delih telesa, kjer se nabira in izloča urin (krvavitev iz sečil);
- nenormalen vonj urina;
- vnetje v sečnem mehurju, ki lahko povzroči bolečino in nelagodje pri uriniranju (neinfekcijski cistitis);
- občutek siljenja na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- nujna potreba po odvajanju blata;
- bolečina v želodcu in črevesju (gastrointestinalna bolečina);

- omotica;
- omedlevica (sinkopa);
- občutki, kot so omrtvičenost, ščemenje, mravljinčenje (parestezija);
- bolečina v mišicah (mialgija);
- bolečina v sklepu (artralgija);
- bolečina v prstih na rokah ali nogah, v stopalih ali dlaneh (bolečina v okončini);
- mišična šibkost;
- okorelost v mišicah, kosteh in sklepih (mišično-skeletna okorelost);
- nočno znojenje;
- preveliko znojenje (hiperhidroza);
- alergijsko vnetje kože (alergijski dermatitis);
- visok krvni tlak (hipertenzija);
- vročinski obliv
- prekomerno uriniranje (zvečano izločanje urina);
- zmanjšan apetit;
- nizke ravni trombocitov v krvi, delcev, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija);
- nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija);
- občutek nemira;
- nelagodje v predelu vulve in nožnice.

Če se vam pojavi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADSTILADRIN

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju, ki bo pripravilo in dalo zdravilo:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zaščitite vial pred svetlobo. Vial shranjujte v zunanji škatli.

Pred začetkom postopka odtaljevanja vial

- Shranjujte pri temperaturi do -60 °C.
- Zdravilo se lahko shranjuje pri temperaturi -20 ± 5 °C za obdobje do največ tri mesece. Pri shranjevanju pri temperaturi do -20 ± 5 °C je treba zabeležiti datum začetka shranjevanja pri temperaturi do -20 ± 5 °C. Poleg tega je treba na škatlo napisati datum, do katerega je treba zdravilo zavreči, če se ni uporabilo. Ta datuma naj bosta razmahnjena za tri mesece, vendar ne smeta biti poznejša od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Datum zavrženja nadomesti prvotni datum izteka roka uporabnosti.

Po začetku postopka odtaljevanja vial

- Shranjujte v hladilniku pri temperaturi 2-8 °C največ skupno 7 dni (vključno s časom odtaljevanja) in/ali
- shranjujte pri sobni temperaturi največ 24 ur (vključno s časom odtaljevanja).

Stabilnost med uporabo po odvzemu iz vial

Če ni mogoče uporabiti suspenzije kmalu po odvzemu iz vial, se raztopina lahko shranjuje v injekcijskih brizgah do 6 ur pri sobni temperaturi (20-25 °C), zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja po odprtju pred uporabo odgovornost uporabnika.

Za podrobnosti odtaljevanja glejte informacije na koncu tega navodila za uporabo, namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Materiale za enkratno uporabo, ki so prišli v stik z zdravilom ADSTILADRIN, je treba odstraniti v vsebnike za biološke odpadke za uničenje. Opremo za večkratno uporabo je mogoče dekontaminirati v skladu s postopki za obravnavo biološko nevarnih materialov v ustanovi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADSTILADRIN

- Učinkovina je nadofaragen firadenovek. Ena viala vsebuje 20 ml suspenzije s koncentracijo 3×10^{11} virusnih delcev/ml.
- Druge pomožne snovi so Syn3NODA, citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH) (E 330), natrijev citrat (za uravnavanje pH) (E 331), polisorbat 80 (E 433) (glejte poglavje 2 »Zdravilo ADSTILADRIN vsebuje polisorbat 80«), hidroksipropilbetadeks (E 459), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH) (E 339), trometamol (za uravnavanje pH), saharoza, magnezijev klorid heksahidrat (E 511), glicerol (E 422) in voda za injekcije.

Izgled zdravila ADSTILADRIN in vsebina pakiranja

Zdravilo ADSTILADRIN je intravezikalna suspenzija. Ko se odtali, je zdravilo ADSTILADRIN opalescentna brezbarvna suspenzija.

Viale so prozorne steklene vial tipa 1 za enkratno uporabo z zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjene s tesnilom za zaščito pred nedovoljenimi posegi.

Zdravilo ADSTILADRIN je na voljo v škatli, ki vsebuje štiri (4) 20 ml vial za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danska

Proizvajalec

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke

Zdravstveni delavci z imunokomprimiranostjo ali imunsko pomanjkljivostjo ali noseče zdravstvene delavke ne smejo pripravljati ali dajati zdravila ADSTILADRIN ali priti v stik z njim zaradi teoretičnega tveganja za adenovirusno okužbo.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene organizme (GSO).

- Vsako razlitje zdravila ADSTILADRIN je treba 30 minut tretirati z virucidnim sredstvom (na primer 5-% natrijevim hipokloritom ali razkužilom na osnovi vodikovega peroksida). Razkužilo naj bo prisotno na območju priprave in v sobi bolnika v primeru razlitja.
- Pri rokovanju z zdravilom ADSTILADRIN in njegovem dajanju je treba uporabljati osebno varovalno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, predpasnikom ali zaščitnimi oblačili).

Odtaljevanje in čas odtaljevanja

Pri odtaljevanju pri sobni temperaturi:

Zamrznjene vialo zdravila ADSTILADRIN se bodo odtalile v približno 3-5 urah, potem ko jih postavite na sobno temperaturo (20-25 °C) zunaj kartonskega gnezda (v 8-10 urah znotraj gnezda). Zaščitite vialo pred svetlobo, tudi če se odtaljujejo zunaj kartonskega gnezda.

Pri odtaljevanju v hladilniku:

Zamrznjene vialo zdravila ADSTILADRIN se bodo odtalile v približno 4-5 urah, potem ko jih postavite v hladilnik (2-8 °C) zunaj kartonskega gnezda (v 11-13 urah znotraj gnezda). Čas za izenačitev temperature odtaljenega zdravila ADSTILADRIN s sobno temperaturo je približno 2 uri in 30 minut zunaj kartonskega gnezda (6 ur znotraj gnezda).

Vial ne izpostavljajte višjim temperaturam.

Vse štiri vialo je treba pregledati glede vidnih delcev in spremembe barve. Suspenzija je bistra do rahlo opalescentna in lahko vsebuje opalescentne madeže. Ne uporabljajte, če opazite vidne delce ali spremembo barve. Nežno premešajte. Ne stresajte.

Po začetku postopka odtaljevanja (pri 2-8 °C in/ali pri sobni temperaturi) je treba na škatlo zapisati datum in čas prenosa zdravila v določene pogoje shranjevanja in prenosa iz njih. Po prenosu zdravila je treba na škatlo zapisati preostali čas shranjevanja zdravila v določenih pogojih shranjevanja.

Potrebni pripomočki za instilacijo

- Štiri (4) odtaljene vialo zdravila ADSTILADRIN
- Štirje (4) odzračevalni adapterji za vialo (20-mm), primerni za vialo 30R
- Dve (2) standardni injekcijski brizgi z nastavkom luer-lock iz polipropilena s prostornino 50 ml ali 60 ml ali ena (1) injekcijska brizga z nastavkom luer-lock s prostornino 75 ml ali več (največ 100 ml)
- Dva (2) luer-lock adapterja:
 - En (1) raven ali intermitentni urinski kateter s proksimalno lijakasto odprtino, ki bo sprejela luer-lock adapter.
 - Za instilacijo zdravila ADSTILADRIN uporabljajte samo katetre iz vinila/PVC (neprevlečene ali prevlečene s hidrogelom), rdečega lateksa iz gume ali silikona. Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo.

Priprava

1. Z aseptično tehniko odstranite pokrovček z vialo zdravila ADSTILADRIN in pritrdite odzračevalni adapter za vialo v skladu z navodili proizvajalca.
2. Povežite injekcijsko brizgo z adapterjem za vialo in povlecite vsebino vialo v injekcijsko brizgo. Ponavljajte koraka 1-2 za preostale tri (3) vialo, dokler ne izvlčete 75 ml v eno (1) ali dve (2) injekcijski brizgi. Ni treba, da sta volumna v injekcijskih brizgah enaka.
3. Zavrzite ves morebiten preostali volumen v skladu z univerzalnimi previdnostnimi ukrepi.
4. Uporabite zdravilo ADSTILADRIN v 6 urah po prenosu v injekcijsko brizgo.

Instilacija zdravila ADSTILADRIN v sečni mehur

- Pred vsako instilacijo zdravila ADSTILADRIN se priporoča predzdravljenje z antiholinergikom.
- Zdravilo ADSTILADRIN je treba pred uporabo izenačiti s sobno temperaturo.
- Pred dajanjem zdravila ADSTILADRIN bolniku vstavite en raven ali intermitentni urinski kateter s proksimalno lijakasto odprtino, ki bo sprejela luer-lock adapter.
- Za instilacijo zdravila ADSTILADRIN uporabljajte samo katetre iz vinila/PVC (neprevlečene ali prevlečene s hidrogelom), rdečega lateksa iz gume ali silikona. Ne uporabljajte katetrov, ki so prevlečeni s srebrom ali antibiotiki ali jih vsebujejo.
- Uporabite kateter, da popolnoma izpraznite bolnikov sečni mehur pred instilacijo zdravila ADSTILADRIN. Ne odstranite katetra.
- Pritrdite luer-lock adapterja katetra na brizgo, ki vsebuje zdravilo ADSTILADRIN, in vstavite zoženi konec adapterja katetra v lijakasto odprtino katetra.
- V sečni mehur počasi instilirajte 75 ml zdravila ADSTILADRIN skozi kateter, pri čemer je treba zagotoviti, da se instilira celoten volumen.
- Po instilaciji je treba kateter odstraniti.
- Zdravilo ADSTILADRIN naj ostane v sečnem mehurju 1 uro. Med 1-urnim zadrževalnim časom naj se bolnika vsakih 15 minut premešča z levega na desni bok, na hrbet in na trebuh, da se maksimizira izpostavljenost površine sečnega mehurja. Če bolnik izkazuje krčenje mehurja ali prezgodnje praznjenje mehurja med zadrževalnim časom, se lahko premeščanje bolnika prilagodi ali prekine.
- Zdravilo ADSTILADRIN po preteku 1 ure odstranite iz sečnega mehurja v okviru običajnega postopka praznjenja mehurja ali pa naj bolnik urinira in popolnoma izprazni mehur.
- Izločeni urin je treba pred izplakovanjem stranišča razkuževati 15 minut z dvema skodelicama virucidnega sredstva; to je treba delati prva 2 dni po vsakem zdravljenju.

Ukrepi ob nenamerni izpostavljenosti

Nenamerni izpostavljenosti nadofaragen firadenovek, vključno s stikom s kožo, očmi in sluznicami, se je treba izogibati.

- V primeru nenamerne izpostavljenosti kože je treba prizadeto območje temeljito čistiti z milom in vodo vsaj 15 minut.
- V primeru nenamerne izpostavljenosti oči je treba prizadeto območje temeljito izpirati z vodo vsaj 15 minut.
- V primeru nenamernega zaužitja takoj izperite usta in popijte veliko vode.

Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Neporabljeno zdravilo in materiale za enkratno uporabo, ki so prišli v stik z zdravilom ADSTILADRIN, je treba odstraniti v vsebnike za biološke odpadke za uničenje. Opremo za večkratno uporabo je treba dekontaminirati v skladu s postopki za obravnavo biološko nevarnih materialov v ustanovi.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.