

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml intravesikaalsuspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Nadofarageenfiradenovek on geeniteraapia ravim, mis sisaldab inimese alfa-2b-interferooni (IFN $\alpha$ 2b) geeni sama valgu ekspresseerimiseks kusepõie rakkudes. See on mittereplitseeruv, rekombinantne 5. tüüpi adenoviirusvektor, mis sisaldab tsütomegaloviiruse vahetu-varajase promotori kontrolli all olevat IFN $\alpha$ 2b transgeeni cDNA-d.

Nadofarageenfiradenovekki toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil inimese embrüonaalsetes neerurakkudes.

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks viaal sisaldab 20 ml nadofarageenfiradenoveki suspensiooni kontsentratsiooniga  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit (vp)/ml.

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 9,6 mg polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Intravesikaalsuspensioon.

Veiklev värvitu suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

ADSTILADRIN on näidustatud monoterapiana Bacillus Calmette-Guérin'ile (BCG) allumatu lihaskihti mittehaarava kusepõievähi (*non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on *in situ* kartsinoom (*carcinoma in situ*, CIS) koos papillaarsete kasvajatega või ilma.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ja manustada kliinilises keskkuses BCG-le allumatu lihaskihti mittehaarava kusepõievähi ravis kogenud arsti järelevalve all.

## Annustamine

ADSTILADRINI soovitatav annus on 75 ml kontsentratsioonis  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit (vp)/ml, mida manustatakse intravesikaalse instillatsioonina iga kolme (3) kuu järel.

Ravi maksimaalne kestus tuleb määrata patsiendi individuaalse kliinilise ravivastuse ja taluvuse põhjal. Enne iga instillatsiooni tuleb ravivastust uuesti hinnata ja kõrge pahaloomulisuse astmega retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

## Antikolinergiline eelravi

Enne iga instillatsiooni on soovitatav kasutada premedikatsiooni antikolinergilise ravimi ühekordse annusega (vt lõik 4.4).

## Erirühmad

### *Eakad*

65-aastastel või vanematel patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

### *Maksa- või neerukahjustus*

ADSTILADRINI ohutus ja efektiivsus maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Neil patsientidel annuse kohandamist ei soovitata.

### *Lapsed*

Puudub ADSTILADRINI asjakohane kasutus lastel BCG-le allumatu, *in situ* kartsinoomiga (papillaarsete kasvajatega või ilma) lihaskihti mittehaarava kusepõievähi ravi näidustusel.

## Manustamisviis

ADSTILADRIN on ette nähtud ainult intravesikaalseks instillatsiooniks.

### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Enne manustamist tuleb ADSTILADRIN sulatada ja intravesikaalseks instillatsiooniks ette valmistada. Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

### *Intravesikaalne instillatsioon*

- Sisestage aseptilistes tingimustes kusepõide sirge ühekordselt kasutatav kusepõiekateeter, millel on lehtrikujuline proksimaalne ava, mis sobib *Luer-lock*-adapteriga. ADSTILADRINI instillatsiooniks võib kasutada ainult vinüülst/PVC-st (hüdrogeelkatttega või ilma), punasest kummilateksist või silikoonist kateetreid. Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.
- Enne instillatsiooni tuleb kusepõis kateetri abil täielikult tühjendada. Kateetrit ei tohi eemaldada, vaid see tuleb jätta paigale ravimi instillatsiooniks.
- Kateetriadapteri *Luer-lock*-ots tuleb ühendada ADSTILADRINI sisaldava süstlaga ja kateetriadapteri koonusekujuline ots sisestada kateetri lehtrikujulisse avasse.
- Instilleerige aeglaselt kateetri kaudu kusepõide 75 ml ADSTILADRINI, veendudes, et manustatud saaks kogu maht.
- Pärast instillatsiooni eemaldage kateeter.
- Jätke ADSTILADRIN 1 tunniks kusepõide. 1-tunnise toimumisaja jooksul muutke patsiendi asendit (vasakult küljelt paremale küljele, selili ja kõhuli), et kokkupuude kusepõie pinnaga oleks maksimaalne. Muutke patsiendi asendit ligikaudu iga 15 minuti järel. Kui patsiendil tekivad toimumisaja jooksul kusepõie spasmid või põis tühjeneb enneaegselt, võib patsiendi keeramist kohandada või keeramise katkestada.
- 1 tunni pärast väljutage ADSTILADRIN kusepõiest kusepõiekateetri abil või laske patsiendil urineerida ja põis ise täielikult tühjendada.

- Desinfitseerige väljutatud uriini enne tualetis veega alla laskmist 15 minuti jooksul 2 klaasitäie virutsiidse ainega (nt majapidamises kasutatava valgendiga). Andke patsiendile juhis teha seda pärast iga ravi esimesed 2 päeva iga kord pärast põie tühjendamist (vt ka lõik 4.4).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Lihaskihti haarava ja metastaatilise kusepõievähi tekkimise risk tsüstektomia edasilükkamise korral

BCG-le allumatu *in situ* kartsinoomiga (papillaarsete kasvajatega või ilma) patsientidel võib tsüstektomia edasilükkamisel kujuneda lihaskihti haarav või metastaatiline kusepõievähk, mis võib surmaga lõppeda.

*In situ* kartsinoomiga 107 patsiendist, keda raviti uuringus CS-003 ADSTILADRINIGA, progresseerus 7,5%-l (n = 8) haigus lihaskihti haaravaks (pT2 või kõrgem) ja/või lümfisõlmede haaratusega metastaatiliseks (pN+) kusepõievähiks. Neljal patsiendil toimus haiguse raviaegne progresseerumine esimese retsidiivi ajal, mediaanaeg esimesest annusest progresseerumiseni oli 686 päeva (vahemik: 76...1178). Ülejäänud neljal patsiendil oli haigus tsüstektomia ajaks arenenud järgmisse staadiumisse, mediaanaeg *in situ* kartsinoomi püsimisest või retsidiivist tsüstektoomiani oli 235 päeva (vahemik: 64...335).

Kui *in situ* kartsinoomiga patsientidel, kes vastavad tsüstektomia tingimustele, ei saavutata 3 kuu pärast täielikku ravivastust või kui tekib *in situ* kartsinoomi retsidiiv, tuleb kaaluda tsüstektomiat. *In situ* kartsinoomi püsimise korral suureneb lihaskihti haarava või metastaatilise kusepõievähi risk seda enam, mida kauem tsüstektomiat edasi lükatakse.

#### Kuseteede infektsioon

Enne iga kusepõie instillatsiooni tuleb välistada kuseteede infektsioon (kusepõie limaskestast põletik võib suurendada ADSTILADRINI hematogeense disseminatsiooni riski). Kui ravi ajal diagnoositakse kuseteede infektsioon, tuleb ravi katkestada, kuni patsient on asümptomaatiline ja ravi antibiootikumidega on lõpetatud.

#### Nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ja rasedad tervishoiutöötajad

Teoreetilise adenoviirusnakkuse riski tõttu ei tohi nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ega rasedad tervishoiutöötajad ADSTILADRINI ette valmistada, manustada ega sellega kokku puutuda (vt lõik 6.6).

#### Nõrgenenud immuunsusega patsiendid

Teoreetilise adenoviirusnakkuse riski tõttu ei tohi nõrgenenud immuunsusega, sealhulgas immunosupressantravi saavad patsiendid ADSTILADRINIGA kokku puutuda.

#### Vektori levik

Patsientidele tuleb anda juhis lisada enne urineerimist tualetipotti kaks klaasitäit virutsiidset ainet (nt majapidamises kasutatavat valgendit, nagu 5% naatriumhüpoklorit) ja oodata 15 minutit enne vee

pealetõmbamist. Seda tuleb teha esimesed 2 päeva pärast iga ravi. Patsientidele tuleb anda juhised pesta iga kord pärast tualeti kasutamist käsi.

#### Kuseteede vigastus ja saastumine

Intravesikaalse manustamise tõttu tuleb hoolikalt vältida kuseteede vigastamist ja saasteainete sattumist kuseelundkonda.

#### Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Seksuaalpartnerite viirusega kokkupuutumise vältimiseks peavad rasestumisvõimelised naispartneritega meespatsiendid ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Looterakkude viirusega kokkupuutumise teoreetilise riski vältimiseks peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivset (kahekordset) rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

#### Vere, elundite, kudede ja rakkude annetamine

ADSTILADRINIGA ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

#### Antikolinergiline eelravi

Enne iga instillatsiooni on soovitatav kasutada premedikatsiooni antikolinergilise ravimi ühekordse annusega (kui see ei ole vastunäidustatud), et vähendada potentsiaalset kusepõieärritust ja ennetada kusepõie enneaegset tühjenemist.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

ADSTILADRIN sisaldab polüsorbaat 80-t, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Enne ADSTILADRINIGA ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi kontrollida raseduse suhtes.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivset (kahekordset) rasestumisvastast meetodit.

Rasestumisvõimeliste naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit.

#### Rasedus

Nadofarageenfiradenoveki kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). ADSTILADRINI ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi nadofarageenfiradenovekiga.

## Imetamine

Ei ole teada, kas nadofarageenfiradenovek eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ADSTILADRINIGA ravi katkestamine/mittealustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

## Fertiilsus

Kliinilisi andmeid nadofarageenfiradenoveki võimalike toimete kohta fertiilsusele ei ole ja mittekliinilisi uuringuid ei ole tehtud (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

ADSTILADRIN ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid intravesikaalse installatsiooni protseduuriga seotud alumiste kuseteede nähud ja sümptomid: eritis instillatsioonikohast (33,1%), põiespasm (19,7%), äkiline urineerimistung (18,5%), hematuuria (16,6%), düsuuria (15,9%), kuseteede infektsioon (14,6%), alumiste kuseteede valu (10,8%) ja pollakisuuria (9,6%). Peale selle esines ka muid sagedaid kõrvaltoimeid nagu väsimus (23,6%), pürektsia (15,9%), külmavärinad (15,3%), peavalu (15,3%) ja kõhulahtisus (10,8%).

Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed (NCI CTCAE järgi  $\geq 3$ . aste) olid äkiline urineerimistung (1,3%), süngoop (0,6%), hüpertensioon (0,6%), põiespasm (0,6%) ja uriinipidamatus (0,6%).

Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime oli süngoop (0,6%).

Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamise esinemissagedus oli 1,3%. Kõige sagedamad ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed olid eritis instillatsioonikohast (0,6%) ja põiespasm (0,6%).

Kõrvaltoimete tõttu annustamise katkestamise esinemissagedus oli 34,4%. Kõige sagedamad annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed olid eritis instillatsioonikohast (24,2%), äkiline urineerimistung (8,3%), põiespasm (8,3%) ja uriinipidamatus (2,5%).

#### Kõrvaltoimete tabel

Keskkes ühe ravirühmaga uuringus CS-003 said ADSTILADRINI 157 patsienti. Tabelis 1 on loetletud BCG-le allumatu lihaskihti mittehaarava kusepõievähiga patsientidel tuvastatud kõrvaltoimed. Kui ei ole teisiti märgitud, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilises uuringus CS-003 ravi mediaankestusega 3,4 kuud nadofarageenfiradenovekki saanud 157 patsiendil tekkinud kõrvalnähtude üldistel esinemissagedustel. Kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilises uuringus CS-003 põhinevad kõrvalnähtude üldistel esinemissagedustel, kusjuures mõnel juhul võisid kõrvaltoimed tekkida muudel põhjustel peale ravimi, näiteks haiguse, instillatsiooniprotseduuri, muude ravimite või mitteseotud põhjuste tõttu.

Kõrvaltoimed on järjestatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse rühmade järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenia Neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	Sage	Rahutus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Sünkoop Pearinglus Paresteesia
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon Kuumahoog
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Kõhuvalu <sup>1</sup>
	Sage	Iiveldus Oksendamine Äkiline roojamistung Seedetrakti valu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Öine higistamine Hüperhidroos Allergiline dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasevalu Liigesevalu Jäsemevalu Lihasenõrkus Lihaste ja luustiku jäikus
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Pöiespasm Äkiline urineerimistung Hematuuria <sup>2</sup> Düsuuria Alumiste kuseteede valu <sup>3</sup> Pollakisuuria
	Sage	Uriinipidamatus <sup>4</sup> Noctuuria Uriiniretentsioon Kuseteede hemorraagia Uriini lõhn ebanormaalne Mitteinfektsiosne tsüstiit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vulvovaginaalne ebamugavustunne
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Eritis instillatsioonikohast Väsimus <sup>5</sup> Püreeksia Külmavärinad
	Sage	Valu Gripilaadne haigus Halb enesetunne Ravimitalumatus
Uuringud	Sage	Suurenenud uriinieritus

<sup>1</sup> Hõlmab kõhuvalu, ülakõhuvalu, alakõhuvalu ja ebamugavustunnet kõhus

<sup>2</sup> Hõlmab hematuuriat ja vere leidu uriinis

<sup>3</sup> Hõlmab põievalu, kusitivalu, ebamugavustunnet kusepõies ja põieärritust

<sup>4</sup> Hõlmab uriinipidamatust ja sundinkontinentsi

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sünkoop (0,6%) esines kõrvaltoimena, mis tekkis 4 päeva möödumisel ravist. Teadvusekaotusest põhjustatud kukkumisel saadud vigastused vajasid kiireloomulist arstiabi. Sünkoop lahenes 3 päeva möödumisel selle tekkimisest ja edasistel ravikordadel seda enam ei tekkinud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

ADSTILADRINI üleannustamisega ei ole kliinilistes uuringutes kogemusi olnud. Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes, ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral kasutada toetavaid meetmeid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, kasvajakavastane raku- ja geeniteraapia, ATC-kood: L01XL10.

#### Toimemehhanism

ADSTILADRIN on mittereplikseeruv, rekombinantne 5. tüüpi adenoviirusvektoril põhinev geeniteraapia ravim, mis sisaldab inimese IFN $\alpha$ 2b transgeeni. ADSTILADRINI intravesikaalse manustamise tulemusena sisenevad viiruspartiklid kasvajakarakkudesse ja uroteeli, mis moodustab kusepõievalendiku pinna, ning seejärel hakkavad need rakud IFN $\alpha$ 2b-valku ekspresseerima. Transdutseeritud rakkudes viiruse DNA genoomi ei integreeru. Ravi nadofarageenfiradenovekiga avaldas kusepõie (vähirakkude) ksenotransplantaadiga hiirtel kasvajakavastast toimet.

#### Farmakodünaamilised omadused

I ja II faasi uuringutes oli farmakodünaamika marker IFN $\alpha$ 2b uriinis kõigil patsientidel, välja arvatud I faasi uuringus kahel madalaima annusetasemega patsiendil ( $3 \times 10^9$  vp/ml). IFN $\alpha$ 2b valku leidis uriinis kuni 12. päevani pärast annust.

I faasi uuringus tuvastati ühel patsientide alarühmal (4-1 17st) mõõdetavad IFN $\alpha$ 2b-valgu sisaldused seerumis. Kontsentratsioon oli väike ja mööduv, püsidis maksimaalselt 96 tundi pärast annust. II faasi uuringus olid 1. kuu 2. päeval 12 patsiendil 40-st ning 12. päevaks 2 patsiendil 40-st mõõdetavad IFN $\alpha$ 2b-valgu sisaldused seerumis.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ADSTILADRINI efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus CS-003 (NCT02773849), mis oli avatud, ühe ravirühmaga mitmekeskuseline, keskne uuring BCG-le allumatu kõrge pahaloolumulise astmega lihaskihti mittehaarava kusepõievähiga 157 patsiendil. Uuringus osales 107 patsienti, kellel oli *in situ* kartsinoom kas koos kaasneva kõrge pahaloolumulise astmega Ta või T1 kasvajaga (CIS  $\pm$  Ta/T1) või ilma ning efektiivsust hinnati neist patsientidest 103-l.

BCG-le allumatu suure riskiga lihaskihti mittehaarav kusepõievähk oli määratletud kui pärast adekvaatset ravi BCG-ga püsiv haigus, pärast adekvaatset ravi BCG-ga esialgsele kasvavavabale seisundile järgnenud haiguse retsidiiv või pärast ühte induktsioonravi kuuri BCG-ga T1 staadiumis haigus. Adekvaatne ravi BCG-ga oli määratletud kui esialgne induktsioonravi kuur vähemalt viie annuse manustamisega kuuest pluss kas vähemalt kaks säilitusravi annust kolmest või vähemalt kaks teise induktsioonravi kuuri annust kuuest. Enne ravi oli kõigile patsientidele tehtud kogu resetseeritava haiguse eemaldamiseks (Ta ja T1 komponendid) kusepõiekasvaja transuretraalne resektsioon (*transurethral resection of bladder tumour*, TURBT). Residuaalne *in situ* kartsinoom (Tis-komponendid), mida täielikult ei saanud resetseerida, oli lubatud. Uuringust jäeti välja ekstravesikaalse (s.t ureetra, kusejuha või neeruvaagna), lihaskihti haarava (T2...T4) või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendid.

Esmane eesmärk oli hinnata täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) määra (määratletud kui tsüstoskoopia, vastavalt TURBT/biopsiate ja uriini tsütoloogiliste uuringute negatiivsed tulemused). Teisene eesmärk oli hinnata täieliku ravivastuse püsimist.

Haiguse staatust hinnati iga 3 kuu järel tsüstoskoopia, tsütoloogia ja biopsiate põhjal, kui need olid kliiniliselt näidustatud. Püsiva ravivastusega patsientidele tehti 12. kuul kohustuslikud kusepõie biopsiad.

Kui kõrge pahaloomulisuse astmega retsidiivi ei tekkinud, said patsiendid 12 kuu jooksul iga 3 kuu järel ravi ADSTILADRINIGA (75 ml intravesikaalse instillatsioonina  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml, vt lõik 4.2). Kõigile patsientidele pakuti kõrge pahaloomulisuse astmega retsidiivi puudumisel ADSTILADRINIGA ravi jätkamist ja jälgiti nende ohutust olenemata ravi jätkamisest kuni 5 aasta jooksul alates esimesest annusest.

*In situ* kartsinoomi efektiivsusuuringu populatsiooni (n = 103) omadused olid: mediaanvanus 71 aastat (vahemik 44...89 aastat) ja 76,7% vanemad kui 65-aastased. 88,3% patsientidest olid mehed ja 11,7% naised. Uuringusse kaasamise ajal olid kasvaja omadused: *in situ* kartsinoom T1 (4,9%), kõrge pahaloomulisuse astmega *in situ* kartsinoom Ta (18,4%) ja ainult *in situ* kartsinoom (76,7%). Varasemate BCG instillatsioonide mediaanarv oli 12 (vahemik 8...18).

ADSTILADRINIGA saavutati 3. kuul esmase tulemusnäitajana täielik ravivastus CIS ± Ta/T1-ga patsientidel.

Efektiivsustulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 2.

**Tabel2. Efektiivsustulemused uuringus CS-003**

Efektiivsustulemuse näitaja	ADSTILADRIN (n = 103)
<b>Täieliku ravivastuse<sup>a</sup> määr 3. kuul, % (n)</b>	53,4% (55)
(95% CI)	(43,3; 63,3)
<b>Ravivastuse kestus<sup>b</sup></b>	–
Mediaan kuudes <sup>c</sup> (vahemik)	9,7 (3; 61)
% (n) kestusega ≥ 12 kuud <sup>d</sup>	45,5% (25)

<sup>a</sup> Täielik ravivastus saavutati, kui uriini tsütoloogiline uuring oli negatiivne ja tsüstoskoopial koldeid ei visualiseerunud ja/või kusepõie biopsiad (kui neid tehti) olid negatiivsed.

<sup>b</sup> Täieliku ravivastuse saavutanud 55 patsiendi põhjal.

<sup>c</sup> Kajastab aega alates täieliku ravivastuse saavutamisest.

<sup>d</sup> Nominiaalväärtus efektiivsuse hindamise visiidil alates ADSTILADRINI esimese instillatsiooni ajast.

## Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADSTILADRINIGA läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pahaloomuliste kusepõiekasvajate ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

I ja II faasi uuringutes tuvastatavat süsteemset kokkupuudet vektorist pärineva DNA-ga ei olnud, välja arvatud II faasi uuringus 1 patsiendil 40-st.

I faasi uuringus sisaldus vektori-spetsiifiline DNA uriinis enamikul patsientidest ja II faasi uuringus kõigil patsientidel. Sisaldus oli korrelatsioonis annusetasemega. Vektori-spetsiifiline DNA püsis I faasi uuringus vähemalt 14 päeva ja II faasi uuringus vähemalt 12 päeva. II faasi uuringus oli 3 patsienti 23-st (13%) enne teist annust vektori-spetsiifilise DNA suhtes positiivsed.

Abiaine Syn3NODA soodustab adenoviiruse efektiivset sisenemist uroteeli rakkudesse. Syn3NODA süsteemset kontsentratsiooni hinnati I faasi uuringus ja see leiti olevat mööduv, keskmine eritumise poolväärtusaeg oli 8,4 tundi ja tõendeid retentsiooni kohta ei leitud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringus ahvidel põhjustas intravesikaalne nadofarageenfiradenovek pärast esimest ja teist annust kerget kuni mõõdukat kuseteede põletikku, sealhulgas lihaskesta kroonilist põletikku, haavandeid ja koemuutusi (uroteeli hüperplaasia ja tsütoplasma vakuolisatsioon). Pärast teise annuse järgset 2-kuulist taastumisperioodi täheldati osalist lahenemist, mõnel loomal püsis minimaalne uroteeli põletik ja kusepõie limaskesta pärislestme fibroos.

Loomadel ei ole nadofarageenfiradenoveki kartsinogeensuse uuringuid tehtud.

Loomadel ei ole nadofarageenfiradenoveki reproduktsioonitoksilisuse uuringuid tehtud. Abiaine Syn3NODA jaotus pärast intravesikaalset manustamist emasrottidel munasarjadesse ja emakasse ning isasküülikutel munanditesse ja eesnäärmesse. Nadofarageenfiradenovek jaotus pärast intravesikaalset annustamist emasahvidel munasarjadesse ja isasahvidel munanditesse. Syn3NODA korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (i.v. uuring, ainult Syn3NODA) või makaakidel (intravesikaalne uuring) ei täheldatud reproduktiivelundite kudedes raviga seotud makroskoopilisi ega histopatoloogilisi leide kontsentratsioonidel, mis ületasid kliinilise süsteemse AUC emas- ja isasahvidel ning emas- ja isasrottidel vastavalt kuni 143 ja 124 korda ning 47 ja 57 korda. Nadofarageenfiradenoveki korduvtoksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud reproduktiivelundite kudedes raviga seotud makroskoopilisi ega histopatoloogilisi leide kontsentratsioonidel, mis ületasid kliinilise annusega saavutatava süsteemse kontsentratsiooni kuni 11 korda.

Syn3NODA oli mittegenotoksiline nii *in vitro* uuringutes (mutageensus bakteritel ja kromosoomaberratsioon inimese lümfotsüütides) kui ka *in vivo* rottide mikrotoomade uuringus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropüül)-N-(3-laktobioonamidopropüül)]-kolamiid)  
Sidrunhappe monohüdraat (pH reguleerimiseks) (E 330)  
Naatriumtsitraat (pH reguleerimiseks) (E 331)  
Polüsorbaat 80 (E 433)  
Hüdroksüpropüülbeetaadeks (E 459)  
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (pH reguleerimiseks) (E 339)  
Trometamool (pH reguleerimiseks)

Sahharoos  
Magneesiumkloriidheksahüdraat (E 511)  
Glütserool (E 422)  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.  
Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

### Avamata viaalide ajutise säilitamise tingimused

Ravimit võib säilitada temperatuuril  $-20 \pm 5$  °C maksimaalselt 3 kuud, ületamata viaalile ja karbile märgitud algset kõlblikkusaega.

Säilitamisel temperatuuril  $-20 \pm 5$  °C tuleb temperatuurile  $-20 \pm 5$  °C jätmise kuupäev üles märkida. Karbile peab märkima ka kuupäeva, millal kasutamata ravim tuleb hävitada. Nende kuupäevade vahele peab jääma 3 kuud, kuid algset kõlblikkusaega ei tohi ületada. See hävitamiskuupäev on algse kõlblikkusaaja suhtes ülimuslik.

Pärast viaali sulatamisprotseduuri alustamist võib ADSTILADRINI säilitada:

- külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kokku 7 päeva ja
- toatemperatuuril maksimaalselt 24 tundi (kaasa arvatud sulatamisaeg);
- pärast sulatamise alustamist ei tohi viaale uuesti külmutada.

Viaale võib külmkapist võtta toatemperatuurile ja panna tagasi külmkappi, kui ei ületata neis tingimustes lubatud säilitusaega (24 tundi toatemperatuuril ja 7 päeva külmkapis, kaasa arvatud sulatamisaeg).

### Kasutusaegne stabiilsus pärast viaalist väljatõmbamist

Kui suspensiooni ei ole võimalik kohe pärast väljatõmbamist manustada, võib lahust säilitada süstaldes kuni 6 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C), valguse eest kaitstult.

Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril alla  $-60$  °C.

Hoida viaale välispakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaalide säilitamistingimusi ja ravimi säilitamistingimusi pärast viaalist väljatõmbamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml intravesikaalsuspensiooni üheannuselises läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja avamist tuvastada võimaldav alumiiniumsulgur.

Karbis on neli viaali.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

- Mahaloksunud ADSTILADRINI tuleb 30 minuti jooksul töödelda virutsiidse ainega (näiteks 5% naatriumhüpokloriti lahuse või vesinikperoksiidi sisaldava desinfitseerimisvahendiga). Mahaloksumise puhuks peab desinfitseerimisvahend ettevalmistus- ja patsiendiruumis käepärast olema.
- ADSTILADRINI käsitlemisel ja manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sh kindaid, kaitseprille, põlle või kaitseriietust).
- Nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ega rasedad tervishoiutöötajad ei tohi ADSTILADRINI ette valmistada, manustada ega sellega kokku puutuda.

### Sulatamine ja sulatamisaeg

#### Toatemperatuuril sulatamine

Külmutatud viaalid sulavad toatemperatuuril (20 °C...25 °C) väljaspool papist pesa ligikaudu 3...5 tunniga (pesas 8...10 tunniga). Hoida viaale valguse eest kaitstult, ka väljaspool papist pesa sulatamisel.

#### Külmkapis sulatamine

Külmutatud ADSTILADRINI viaalid sulavad külmkapis (kuni 8 °C) väljaspool papist pesa ligikaudu 4...5 tunniga (pesas 11...13 tunniga). Seejärel kulub sulanud ADSTILADRINI toatemperatuurini soojenemiseks väljaspool papist pesa ligikaudu 2 tundi ja 30 minutit (pesas 6 tundi).

Mitte hoida viaale kõrgemal temperatuuril.

Kõiki nelja viaali tuleb kontrollida nähtavate tahkete osakeste puudumise ja värvusemuutuse suhtes. Suspensioon on selge kuni veidi veiklej ja võib sisaldada veiklejaid kübemeid. Mitte kasutada, kui täheldate nähtavaid tahkeid osakesi või värvusemuutust. Segada ettevaatlikult. Mitte loksutada.

Pärast sulatamisprotseduuri alustamist (temperatuuril 2 °C...8 °C ja/või toatemperatuuril) tuleb karbile märkida ravimi ettenähtud säilitustingimustesse viimise ja sealt eemaldamise kuupäev ja kellaeg. Ravimi eemaldamisel ühelt tingimusest teisele tuleb karbile märkida ka ettenähtud säilitustingimustes säilitamise lõpuni jääv aeg.

### Instillatsiooniks vajalikud vahendid

- Neli (4) sulatatud ADSTILADRINI viaali.
- Neli (4) õhutusavaga viaaliadapterit (20 mm), mis sobivad standardsele 30R-viaalile.
- Kaks (2) standardset 50 ml või 60 ml polüpropüleenist Luer-lock-tüüpi süstalt või üks (1) 75 ml või suurem (max 100 ml) Luer-lock-tüüpi süstal.
- Kaks (2) Luer-lock-adapterit:
  - üks (1) sirge ühekordselt kasutatav kusepõiekateeter, millel on letrikujuline proksimaalne ava, mis sobib Luer-lock-adapteriga.
  - ADSTILADRINI instillatsiooniks võib kasutada ainult vinüülist/PVC-st (hüdrokeelkattega või ilma), punasest kummilateksist või silikoonist kateetreid. Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.

Järgida tuleb bioloogiliselt ohtlike materjalide käitlemisel kehtivaid üldisi ettevaatusabinõusid. Nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ega rasedad tervishoiutöötajad ei tohi ADSTILADRINI ette valmistada, manustada ega sellega kokku puutuda.

## Ettevalmistamine

1. Eemaldage aseptilisi võtteid kasutades ADSTILADRINI viaalilt kork ja kinnitage viaalile õhutusavaga viaaliadapter, järgides tootja juhiseid.
2. Ühendage süstal viaaliadapteriga ja tõmmake viaali sisu süstlasse. Korrake 1.–2. punkti kolme (3) ülejäänud viaaliga, kuni ühte (1) või kahte (2) süstlasse on tõmmatud 75 ml. Süstlad ei pea sisaldama võrdseid mahtusid.
3. Hävitage ülejäänud maht asutuse standardset töökorda järgides (vt allpool „Ravimi hävitamisel järgitavad ettevaatusabinõud“).
4. Kasutage ADSTILADRINI 6 tunni jooksul pärast süstlasse tõmbamist.

## ADSTILADRINI instilleerimine kusepõide

- Enne iga ADSTILADRINI instillatsiooni on soovitatav kasutada premedikatsiooni antikolinergilise ravimiga.
- Enne manustamist peab ADSTILADRINI soojenema toatemperatuurini.
- Enne ADSTILADRINI manustamist sisestage aseptilistes tingimustes patsiendile kusepõide sirge ühekordselt kasutatav kusepõiekateeter, millel on lehtrikujuline proksimaalne ava, mis sobib Luer-lock-adapteriga.
- ADSTILADRINI instillatsiooniks võib kasutada ainult vinüülist/PVC-st (hüdrokeelkattega või ilma), punasest kummilateksist või silikoonist kateetreid. Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.
- Enne instillatsiooni tuleb patsiendi kusepõis kateetri abil täielikult tühjendada. Ärge kateetrit eemaldage.
- Kateetriadapteri Luer-lock-ots tuleb ühendada ADSTILADRINI sisaldava süstlaga ja kateetriadapteri koonusekujuline ots sisestada kateetri lehtrikujulisse avasse.
- Instilleerige aeglaselt kateetri kaudu kusepõide 75 ml ADSTILADRINI, veendudes, et manustatud saaks kogu maht.
- Pärast instillatsiooni eemaldage kateeter.
- Jätke ADSTILADRINI 1 tunniks kusepõide. 1-tunnise toimimisaja jooksul muutke ligikaudu iga 15 minuti järel patsiendi asendit (vasakult küljelt paremale küljele, selili ja kõhuli), et kokkupuude kusepõie pinnaga oleks maksimaalne. Kui patsiendil tekivad toimimisaja jooksul kusepõie spasmid või põis tühjeneb enneaegselt, võib patsiendi keeramist kohandada või keeramise katkestada.
- 1 tunni pärast väljutage ADSTILADRINI kusepõiest kusepõiekateetri abil või laske patsiendil urineerida ja põis ise täielikult tühjendada.
- Väljutatud uriini tuleb enne tualetis veega alla laskmist 15 minuti jooksul desinfitseerida 2 klaasitäie virutsiidse ainega (nt majapidamises kasutatava valgendiga). Andke patsiendile juhis teha seda pärast iga ravi esimesed 2 päeva iga kord pärast põie tühjendamist.

## Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhuslikku kokkupuudet nadofarageenfiradenovekiga, sealhulgas selle nahale, silmadesse ja limaskestadele sattumist tuleb vältida.

- Juhuslikul nahale sattumisel tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul seebi ja veega põhjalikult puhastada.
- Juhuslikul silma sattumisel tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul põhjalikult veega uhtuda.
- Juhusliku allaneelamise korral tuleb kohe suud loputada ja juua palju vett.

## Ravimi hävitamisel järgitavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis on ADSTILADRINIGA kokku puutunud, tuleb hävitamiseks panna bioloogiliselt ohtlike jäätmete konteinerisse. Korduskasutatavad vahendid tuleb dekontamineerida asutuse bioloogiliselt ohtlike materjalide käitlemise standardset töökorda järgides.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Taani

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/26/2035/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Soome

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Soome

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

## E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ADSTILADRINI efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks BCG-le allumatu lihaskihti mittehaarava kusepõievähiga täiskasvanud patsientidel, kellel on <i>in situ</i> kartsinoom koos papillaarsete kasvajatega või ilma, esitab müügiiloa hoidja käimasoleva III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise avatud raviga uuringu ABLE-22 esmase kliinilise uuringu aruande, sealhulgas nadofarageenfiradenoveki monoterapia 1. ravirühma kohta: 1) täieliku ravivastuse määr 3 kuu pärast (välja arvatud induktsioonravi kordamisel) ja nende ravivastuste kestus; ning 2) ohutusandmed.	31. märts 2029

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml intravesikaalsuspensioon  
nadofarageenfiradenovek

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 ml nadofarageenfiradenoveki suspensiooni kontsentratsioonis  
 $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml.

### 3. ABIAINED

Abiained: Syn3NODA, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80, hüdroksüpropüülbeetadeks, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, trometamool, sahharoos, magneesiumkloriidheksahüdraat, glütserool ja süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Intravesikaalsuspensioon

20 ml  $\times$  4 viaali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks  
Intravesikaalne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida viaale karbis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril alla  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Allapoole saab märkida allesjäänud kõlblikkusaja eri säilitustingimustel.

Temperatuurile  $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  viimise kuupäev: \_ / \_ / \_

Uus kõlblikkusaja lõpp (3 kuud pärast)  $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): \_ / \_ / \_

Pärast sulatamise alustamist:

Temp.	Alguskuupäev ja - kellaeg	Lõppkuupäev ja - kellaeg	Allesjäänud aeg

Pärast sulatamist ei tohi säilitusaeg kummalgi säilitustingimusel kokku ületada 7 päeva temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  ja 24 tundi temperatuuril  $20\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Mitte lasta uuesti külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis on ADSTILADRINIGA kokku puutunud, tuleb hävitamiseks panna bioloogiliselt ohtlike jäätmete konteinerisse.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/26/2035/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHE**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võtkood**

Lisatud on 2D-võtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VIAALI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADSTILADRIN  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml intravesikaalsuspensioon  
nadofarageenfiradenovek

#### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 ml nadofarageenfiradenoveki suspensiooni kontsentratsioonis  
 $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml.

#### 3. ABIAINED

Abiained: Syn3NODA, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, polüsorbaat 80,  
hüdroksüpropüülbeetadeks, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, trometamool, sahharoos,  
magneesiumkloriidheksahüdraat, glütserool ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Intravesikaalsuspensioon

20 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks  
Intravesikaalne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida viaale karbis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril alla –60 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis on ADSTILADRINIGA kokku puutunud, tuleb hävitamiseks panna bioloogiliselt ohtlike jäätmete konteinerisse.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/26/2035/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### ADSTILADRIN 3 × 10<sup>11</sup> viiruspartiklit/ml intravesikaalsuspensioon nadofarageenfiradenovek

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADSTILADRIN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADSTILADRINI saamist
3. Kuidas ADSTILADRINI manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADSTILADRINI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on ADSTILADRIN ja milleks seda kasutatakse

ADSTILADRIN on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainet nadofarageenfiradenovekki.

ADSTILADRINI kasutatakse täiskasvanutel lihaskihti mittehaarava (ehk pindmise) põievähi raviks. Lihaskihti mittehaarava põievähi korral esinevad vähirakud põie limaskestas, kuid ei ole levinud põieseina. Ravimit kasutatakse patsientidel, kelle vähk ei ole allunud ravile BCG-ga (Bacillus Calmette-Guérin, mis on põievähi raviks keha loomuliku kaitsemehhanismi ehk immuunsüsteemi stimuleerimiseks kasutatav lahus) või on pärast sellega ravimist tagasi tulnud.

ADSTILADRINIS sisalduv toimeaine nadofarageenfiradenovek põhineb viirusel, mida on muudetud selliselt, et see ei saa kehas levida. Viirus viib valgu alfa-2b-interferooni (IFN $\alpha$ 2b) tootmiseks juhiseid andva geeni toimiva koopia kusepõie pinna rakkudesse. See võimaldab põiel toota IFN $\alpha$ 2b-valku, mis aeglustab või peatab vähirakkude kasvu ning aitab ka stimuleerida immuunsüsteemi vähirakke ründama.

#### 2. Mida on vaja teada enne ADSTILADRINI saamist

##### ADSTILADRINI ei tohi teile manustada

- kui olete nadofarageenfiradenoveki või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui pärast ravi selle ravimiga operatsioon kusepõie täielikuks või osaliseks eemaldamiseks edasi lükatakse, tekib vähi süvenemise risk.

Enne ADSTILADRINI saamist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on nõrgenenud immuunsus või immuunpuudulikkus (kui teie immuunsüsteemi võime nakkustega võidelda on vähenenud). Teie arst hindab, kas teile tuleks ADSTILADRINI manustada;

- kui teil on kuseteede infektsioon. Enne ravi või ravi ajal ADSTILADRINIGA öelge oma arstile, kui teil on põie või neerude infektsiooni või põletiku nähud, sealhulgas:
  - hägune või verd sisaldav uriin;
  - valu või kõrvetustunne urineerimisel;
  - palavik;
  - survetunne või spasmid alakõhu või selja piirkonnas;
  - tugev sagedane urineerimisvajadus, isegi kohe pärast põie tühjendamist.

Kui teil diagnoositakse ravi ajal ADSTILADRINIGA kuseteede infektsioon, peatab arst teie ravi, kuni olete lõpetanud ravi antibiootikumidega ja kuseteede infektsioon on paranenud.

Kui miski eeltoodust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne ADSTILADRINI saamist nõu oma arstiga.

Pärast ADSTILADRINI manustamist:

- esimesel 2 päeval pärast ADSTILADRINI saamist lisage enne urineerimist tualetipotti kaks klaasitäit majapidamises kasutatavat valgendit (nt 5% naatriumhüpoklorit). Pärast urineerimist oodake 15 minutit enne vee pealetõmbamist. Peske kindlasti iga kord pärast tualeti kasutamist käsi. Kuna on olemas teoreetiline risk, et teie uriiniga võib ajutiselt erituda ADSTILADRINIS sisalduvat toimeainet,
- ei tohi te annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke.

### **Lapsed ja noorukid**

ADSTILADRINI kasutamist lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole uuritud, sest näidustatud haigust esineb ainult täiskasvanutel.

### **Muud ravimid ja ADSTILADRIN**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ADSTILADRINI kasutamist nõu oma arstiga.

#### Rasedus

ADSTILADRINI ei tohi kasutada, kui olete rase või kui olete rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. ADSTILADRINI kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Ei ole teada, kas ADSTILADRINI on ohutu kasutada raseduse ajal või kas see võib teie sündimata last kahjustada.

Kui olete rasestumisvõimeline, peate ravi ajal ADSTILADRINIGA ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivset (kahekordset) rasestumisvastast meetodit (s.t kaht rasestumisvastast meetodit koos, tavaliselt barjäärimeetorit, nagu kondoomid, koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega). Arst kontrollib enne ADSTILADRINI manustamist teid raseduse suhtes.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas ADSTILADRIN eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas võite ravi ajal ADSTILADRINIGA imetamist jätkata.

#### Mehed

Peate ravi ajal ADSTILADRINIGA ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivset rasestumisvastast barjäärimeetodit. Ravi ajal ADSTILADRINIGA ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist ei tohi te ka spermat annetada.

## Partnerid

Teie ravi ajal ADSTILADRINIGA ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist peavad teie partnerid vältima kokkupuudet teie seemnevedelikuga. See on vajalik, et ennetada teie partneri kokkupuudet viirusega.

Kui teil on rasestumisvõimeline naispartner, peab ta teie ravi ajal ADSTILADRINIGA ja 6 kuu jooksul pärast teie viimase annuse saamist kasutama efektiivset (kahekordset) rasestumisvastast meetodit. See on vajalik, et ennetada teoreetilist looterakkude viirusega kokkupuutumise riski.

Arutage oma arstiga, millised on sobivad rasestumisvastased meetodid.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

ADSTILADRIN tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **ADSTILADRIN sisaldab polüsorbaat 80-t**

ADSTILADRIN sisaldab abiainena polüsorbaat 80-t. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **3. Kuidas ADSTILADRINI manustatakse**

Ravi ADSTILADRINIGA toimub lihaskihti mittehaarava kusepõievähi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Ravi ADSTILADRINIGA manustatakse annuses  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml, mille maht on 75 ml, mis viiakse teie põide. Ravi manustatakse iga kolme kuu järel, kuni teie ravivastus kaob või kuni te ravi enam ei talu.

### **Enne ADSTILADRINI saamist**

Enne kui saate ADSTILADRINI, võib arst anda teile teist ravimit (antikolinergilist ravimit). Seda ravimit antakse võimaliku põieärrituse vähendamiseks ja urineerimise vältimiseks ADSTILADRINI manustamise ajal. Võtke seda ravimit oma arsti juhiste kohaselt.

### **Kuidas teie ADSTILADRINI manustatakse**

- Teie põide sisestatakse kusepõiekateeter (painduv voolik) ja põis tühjendatakse uriinist.
- ADSTILADRIN manustatakse kusepõiekateetri kaudu aeglaselt teie põide ja kui kogu ravim on manustatud, kateeter eemaldatakse.
- ADSTILADRIN jäetakse 1 tunniks teie põide ja arst võib paluda teil muuta kehaasendit (keerata vasakult küljelt paremale, selili ja kõhuli). See on vajalik, et ADSTILADRIN jõuaks kogu teie kusepõie pinnani.
- Kui teil tekivad protseduuri ajal põiespasmid või te urineerite, võib arst paluda teil kehaasendit muuta.
- 1 tunni pärast tühjendab arst teie põie kusepõiekateetri abil või teil võidakse paluda urineerida.

### **Kui teie manustatakse ADSTILADRINI rohkem, kui ette nähtud**

Seda ravimit manustab teile arst, seega ei ole tõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju. Kui see siiski juhtub, ravib arst vajaduse korral teie sümptomeid.

### **Kui jätate ADSTILADRINI saamiseks kohale minemata**

- Helistage kohe arstile oma ravija muutmiseks.
- On väga tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus vahele.

### **Kui te lõpetate ADSTILADRINI saamise**

Ravi lõpetamisel võib ravimi toime kaduda. Ärge lõpetage ravi ADSTILADRINIGA ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

ADSTILADRINIL võivad olla järgmised kõrvaltoimed.

Kliinilises uuringus on tõsise kõrvaltoimena esinenud minestamist (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st). Minestamise korral pöörduge kohe arsti poole.

##### **Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)**

- Vedeliku lekkimine ravimi manustamiskohast (eritis instillatsioonikohast)
- Väsimustunne (kurnatus)
- Palavik (pürekсія)
- Külma värinad
- Põielihase tahtmatu kokkutõmme (põiespasm)
- Äkiline urineerimisvajadus (äkiline urineerimistung)
- Vere sisaldumine uriinis (hematuuria)
- Valulik urineerimine (düsuuria)
- Valu uriini koguvates ja väljutavates kehaosades (alumiste kuseteede valu)
- Ebanormaalselt sage urineerimine (pollakisuuria)
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Peavalu
- Infektsioon uriini koguvates ja väljutavates kehaosades (kuseteede infektsioon)

##### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)**

- Valu
- Gripilaadne haigus
- Üldine halb enesetunne (halb enesetunne)
- Ravimitalumatus
- Tahtele allumatu urineerimine (uriinipidamatus)
- Vajadus öösiti urineerida (noktuuria)
- Põie mittetäielik tühjenemine (uriinipeetus)
- Verejooks uriini koguvates ja väljutavates kehaosades (kuseteede verejooks)
- Uriini lõhn ebanormaalne
- Põiepõletik, mis võib põhjustada valu ja ebamugavustunnet urineerimisel (mitteinfektsioosne tsüstiit)
- Iiveldus
- Oksendamine
- Äkiline roojamisvajadus (äkiline roojamistung)
- Mao ja soolestiku (seedetrakti) valu
- Pearinglus
- Minestamine (sünkoop)
- Tuimus-, kipitus- ja torkimistunne (paresteesia)
- Lihasevalu (müalgia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Valu sõrmedes, varvastes, käe- ja jalalabades (jäsemevalu)
- Lihasenõrkus
- Lihaste, luustiku ja liigeste jäikus
- Öine higistamine
- Liighigistamine (hüperhidroos)
- Allergiline nahapõletik (allergiline dermatiit)

- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Kuumahoog
- Suurenenud uriinieritus
- Vähenenud söögiisu
- Trombotsüütide (vere hüübimist soodustavate verekomponentide) vähesus veres (trombotsütopeenia)
- Neutrofiilide (infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede) vähesus (neutropeenia)
- Rahutustunne
- Vulvovaginaalne ebamugavustunne

Kui teil tekib mis tahes muu kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas ADSTILADRINI säilitada**

Järgmine teave on ravimit ettevalmistavatele ja manustavatele tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaale välispakendis, valguse eest kaitstult.

### Enne viaali sulatamisprotseduuri alustamist

- Hoida temperatuuril alla  $-60\text{ °C}$ .
- Võib säilitada maksimaalselt 3 kuud temperatuuril  $-20 \pm 5\text{ °C}$ . Säilitamisel temperatuuril  $-20 \pm 5\text{ °C}$  tuleb temperatuurile  $-20 \pm 5\text{ °C}$  jätmise kuupäev üles märkida. Karbile peab märkima ka kuupäeva, millal kasutamata ravim tuleb hävitada. Nende kuupäevade vahele peab jääma 3 kuud, kuid algset kõlblikkusaega ei tohi ületada. See hävitamiskuupäev on algse kõlblikkusaja suhtes ülimuslik.

### Alates viaali sulatamisprotseduuri alustamisest

- Hoida külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C}...8\text{ °C}$  kokku 7 päeva (sh sulatamisaeg) ja/või
- hoida toatemperatuuril maksimaalselt 24 tundi (sh sulatamisaeg).

### Kasutusaegne stabiilsus pärast viaalist väljatõmbamist

Kui suspensiooni ei ole võimalik kohe pärast väljatõmbamist manustada, võib lahust säilitada süstaldes kuni 6 tundi toatemperatuuril ( $20\text{ °C}...25\text{ °C}$ ), valguse eest kaitstult.

Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Üksikasjalik teave sulatamise kohta on selle infolehe lõpus tervishoiutöötajatele mõeldud osas.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Ühekordselt kasutatavad materjalid, mis on ADSTILADRINIGA kokku puutunud, tuleb hävitamiseks panna bioloogiliselt ohtlike jäätmete

konteinerisse. Korduskasutavad vahendid tuleb dekontamineerida asutuse bioloogiliselt ohtlike materjalide käitlemise standardset töökorda järgides. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida ADSTILADRIN sisaldab

- Toimeaine on nadofarageenfiradenovek. Üks viaal sisaldab 20 ml suspensiooni kontsentratsioonis  $3 \times 10^{11}$  viiruspartiklit/ml.
- Teised koostisosad on Syn3NODA, sidrunhappe monohüdraat (pH reguleerimiseks) (E 330), naatriumtsitraat (pH reguleerimiseks) (E 331), polüsorbaat 80 (E 433) (vt lõik 2, „ADSTILADRIN sisaldab polüsorbaat 80-t“), hüdroksüpropüülbeetaateks (E 459), naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (pH reguleerimiseks) (E 339), trometamool (pH reguleerimiseks), sahharoos, magneesiumkloriidheksahüdraat (E 511), glütserool (E 422) ja süstevesi.

### Kuidas ADSTILADRIN välja näeb ja pakendi sisu

ADSTILADRIN on intravesikaalsuspensioon. Pärast sulatamist on ADSTILADRIN veiklev värvitu suspensioon.

Viaalid on ühekordselt kasutatavad ja läbipaistvast I tüüpi klaasist, neil on bromobutüülkummist punnkork ja avamist tuvastada võimaldav sulgur.

ADSTILADRIN on saadaval karbis, milles on neli (4) 20 ml ühekordselt kasutatavat viaali.

### Müügiloa hoidja

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Taani

### Tootja

FinVector Oy  
Microkatu 1s  
70210 Kuopio  
Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

#### Malta

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 68 43 449

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor ehf.  
Tel: +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

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL  
Tel: +40 356 113 270

### **Slovenija**

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.  
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

## **Latvija**

CentralPharma Communications SIA

Tālrunis: +371 674 50497

centralpharma@centralpharma.lv

### **Infoleht on viimati uuendatud.**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele**

Tähtis: enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

#### Nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ja rasedad tervishoiutöötajad

Tooreetilise adenoviirusnakkuse riski tõttu ei tohi nõrgenenud immuunsusega, immuunpuudulikkusega ega rasedad tervishoiutöötajad ADSTILADRINI ette valmistada, manustada ega sellega kokku puutuda.

#### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

- Mahaloksunud ADSTILADRINI tuleb 30 minuti jooksul töödelda virutsiidse ainega (näiteks 5% naatriumhüpokloriidi lahuse või vesinikperoksiidi sisaldava desinfitseerimisvahendiga). Mahaloksumise puhuks peab desinfitseerimisvahend ettevalmistus- ja patsiendiruumis käepärast olema.
- ADSTILADRINI käsitlemisel ja manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sh kindaid, kaitseprille, põlle või kaitseriietust).

#### Sulatamine ja sulatamisaeg

Toatemperatuuril sulatamine

Külmutatud ADSTILADRINI viaalid sulavad toatemperatuuril (20 °C...25 °C) väljaspool papist pesa ligikaudu 3...5 tunniga (pesas 8...10 tunniga). Hoida viaale valguse eest kaitstult, ka väljaspool papist pesa sulatamisel.

Külmkapis sulatamine

Külmutatud ADSTILADRINI viaalid sulavad külmkapis (2 °C...8 °C) väljaspool papist pesa ligikaudu 4...5 tunniga (pesas 11...13 tunniga). Seejärel kulub sulanud ADSTILADRINI toatemperatuurini soojenemiseks väljaspool papist pesa ligikaudu 2 tundi ja 30 minutit (pesas 6 tundi).

Mitte hoida viaale kõrgemal temperatuuril.

Kõiki nelja viaali tuleb kontrollida nähtavate tahkete osakeste puudumise ja värvusemuutuse suhtes. Suspensioon on selge kuni veidi veiklev ja võib sisaldada veiklemaid kübemeid. Mitte kasutada, kui täheldate nähtavaid tahkeid osakesi või värvusemuutust. Segada ettevaatlikult. Mitte loksutada.

Pärast sulatamisprotseduuri alustamist (temperatuuril 2 °C...8 °C ja/või toatemperatuuril) tuleb karbile märkida ravimi ettenähtud säilitustingimustesse viimise ja sealt eemaldamise kuupäev ja kellaaeg. Ravimi eemaldamisel ühelt tingimusest teisele tuleb karbile märkida ka ettenähtud säilitustingimustes säilitamise lõpuni jääv aeg.

#### Instillatsiooniks vajalikud vahendid

- Neli (4) sulatatud ADSTILADRINI viaali
- Neli (4) õhutusavaga viaaliadapterit (20 mm), mis sobivad standardsele 30R-viaalile
- Kaks (2) standardset 50 ml või 60 ml polüpropüleenist Luer-lock-tüüpi süstalt või üks (1) 75 ml või suurem (max 100 ml) Luer-lock-tüüpi süstal
- Kaks (2) Luer-lock-adapterit:
  - üks (1) sirge ühekordselt kasutatav kusepõiekateeter, millel on lehtrikujuline proksimaalne ava, mis sobib Luer-lock-adapteriga.
  - ADSTILADRINI instillatsiooniks võib kasutada ainult vinüülist/PVC-st (hüdrogeelkattega või ilma), punasest kummilateksist või silikoonist kateetreid. Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.

#### Ettevalmistamine

1. Eemaldage aseptilisi võtteid kasutades ADSTILADRINI vialilt kork ja kinnitage viaalile õhutusavaga viaaliadapter, järgides tootja juhiseid.
2. Ühendage süstal viaaliadapteriga ja tõmmake viali sisu süstlasse. Korrake 1.–2. punkti kolme (3) ülejäänud viaaliga, kuni ühte (1) või kahte (2) süstlasse on tõmmatud 75 ml. Süstlad ei pea sisaldama võrdseid mahtusid.
3. Kõrvaldage ülejäänud maht kasutuselt üldisi ettevaatusabinõusid järgides.
4. Kasutage ADSTILADRINI 6 tunni jooksul pärast süstlasse tõmbamist.

#### ADSTILADRINI instilleerimine kusepõide

- Enne iga ADSTILADRINI instillatsiooni on soovitatav kasutada premedikatsiooni antikolinergilise ravimiga.
- Enne manustamist peab ADSTILADRINI soojenema toatemperatuurini.
- Enne ADSTILADRINI manustamist sisestage patsiendile sirge ühekordselt kasutatav kusepõiekateeter, millel on lehtrikujuline proksimaalne ava, mis sobib Luer-lock-adapteriga.
- ADSTILADRINI instillatsiooniks võib kasutada ainult vinüülist/PVC-st (hüdrogeelkattega või ilma), punasest kummilateksist või silikoonist kateetreid. Mitte kasutada hõbeda või antibiootikumidega kaetud või neid sisaldavaid kateetreid.
- Enne ADSTILADRINI instillatsiooni tuleb patsiendi kusepõis kateetri abil täielikult tühjendada. Ärge kateetrit eemaldage.
- Kateetriadapteri Luer-lock-ots tuleb ühendada ADSTILADRINI sisaldava süstlaga ja kateetriadapteri koonusekujuline ots sisestada kateetri lehtrikujulisse avasse.
- Instilleerige aeglaselt kateetri kaudu kusepõide 75 ml ADSTILADRINI, veendudes, et manustatud saaks kogu maht.
- Pärast instillatsiooni tuleb kateeter eemaldada.
- ADSTILADRINI tuleb jätta kusepõide 1 tunniks. 1-tunnise toimimisaja jooksul tuleb ligikaudu iga 15 minuti järel patsiendi asendit muuta (vasakult küljelt paremale küljele, selili ja kõhuli), et kokkupuude kusepõie pinnaga oleks maksimaalne. Kui patsiendil tekivad toimimisaja jooksul kusepõie spasmid või põis tühjeneb enneaegselt, võib patsiendi keeramist kohandada või keeramise katkestada.
- 1 tunni pärast tuleb ADSTILADRINI kusepõiest regulaarse põietühjendamise käigus väljutada või lasta patsiendil urineerida ja põis ise täielikult tühjendada.

- Väljutatud uriini tuleb enne tualetis veega alla laskmist 15 minuti jooksul desinfitseerida 2 klaasitäie virutsiidse ainega; seda tuleb teha pärast iga ravi esimesel 2 päeval.

#### Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhuslikku kokkupuudet nadofarageenfiradenovekiga, sealhulgas selle nahale, silmadesse ja limaskestadele sattumist tuleb vältida.

- Juhuslikul nahale sattumisel tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul seebi ja veega põhjalikult puhastada.
- Juhuslikul silma sattumisel tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul põhjalikult veega uhtuda.
- Juhusliku allaneelamise korral tuleb kohe suud loputada ja juua palju vett.

#### Ravimi hävitamisel järgitavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis on ADSTILADRINIGA kokku puutunud, tuleb hävitamiseks panna bioloogiliselt ohtlike jäätmete konteinerisse. Korduskasutatavad vahendid tuleb dekontamineerida asutuse bioloogiliselt ohtlike materjalide käitlemise standardset töökorda järgides.

**IV LISA**

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA  
ANDMISE TAOTLUSE KOHTA**

## **Euroopa Raviameti järeldused:**

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.