

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikkelia/ml suspensio virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Nadofarageenifiradenoveekki on geeniterapialääkevalmiste, joka sisältää ihmisen interferoni- $\alpha 2b$ -proteiinin (IFN $\alpha 2b$) ilmentymistä virtsarakkosoluissa säätelevän geenin. Se on replikaatiokyvytön rekombinantti tyypin 5 adenovirusvektori, joka sisältää IFN $\alpha 2b$ -transgeenin cDNA:ta sytomegaloviruksen välittömän-varhaisen promoottorin hallinnan alaisena.

Nadofarageenifiradenoveekki on tuotettu ihmisalkioiden munuaissoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi injektioampulli sisältää 20 ml nadofarageenifiradenoveekki-suspensiota, jonka pitoisuus on 3×10^{11} viruspartikkelia (vp)/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 9,6 mg polysorbaatti 80:aa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio virtsarakkoon.

Opalisoiva, väritön suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ADSTILADRIN on tarkoitettu Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -hoitoon reagoimattoman ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän (NMIBC) hoitoon monoterapiana aikuispotilaille, joiden syöpä on pintasyöpä (CIS) ja joilla on, tai ei ole, papillaarisia kasvaimia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja annettava kliinisissä keskuksissa ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun ADSTILADRIN-annos on 75 ml pitoisuudella 3×10^{11} viruspartikkelia (vp)/ml instillaationa virtsarakkoon kolmen (3) kuukauden välein.

Hoidon enimmäiskesto määritetään kunkin potilaan kliinisen vasteen ja hoidon siedettävyyden perusteella. Vaste on arvioitava uudelleen ennen jokaista instillaatiokertaa, ja hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee korkean erilaistumisasteen uusiutuminen tai ei-hyväksyttävää toksisuutta.

Antikolinerginen esihoido

Esilääkitys yhdellä annoksella antikolinergistä lääkevalmistetta ennen jokaista instillaatiokertaa on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Erytisryhmät

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

ADSTILADRIN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa sellaisten potilaiden hoidossa, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole varmistettu. Näille potilaille ei suositella annosmuutosta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ADSTILADRIN-valmistetta pediatrialle potilaille BCG-hoitoon reagoimattoman ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän, johon liittyy CIS ja johon liittyy, tai ei liity, papillaarisia kasvaimia, hoitoon.

Antotapa

ADSTILADRIN-valmisteen saa antaa vain instillaationa virtsarakkoon.

Varotoimet ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa

ADSTILADRIN on sulatettava ja valmistettava virtsarakkoinstillaatiota varten ennen antoa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta potilaalle ennen lääkkeen antoa.

Instillaatio virtsarakkoon

- Vie virtsarakkoon aseptisissä olosuhteissa suora tai väliaikainen virtsakatetri, jossa on proksimaalinen suppiloaukko, johon mahtuu Luer lock -sovitin. ADSTILADRIN-valmisteen instillaatioon saa käyttää vain katetreja, jotka on valmistettu vinyylistä/PVC:stä (päälystämättömiä tai hydrogeelipäälystettyjä), punaisesta lateksikumista tai silikonista. Hopealla tai antibiooteilla päälystettyjä, tai näitä aineita sisältäviä, katetreja ei saa käyttää.
- Virtsarakko on tyhjennettävä katetrin avulla kokonaan ennen valmisteen instillaatiota. Älä poista katetria; se on jätettävä paikoilleen valmisteen instillaatiota varten.
- Kiinnitä katetrisovittimen Luer lock -pää ADSTILADRIN-valmistetta sisältävään ruiskuun, ja vie katetrisovittimen kapeneva pää katetrin suppiloaukkoon.
- Instilloi 75 ml ADSTILADRIN-valmistetta hitaasti virtsarakkoon katetrin läpi varmistaen, että koko määrä annetaan.
- Poista katetri instillaation jälkeen.
- ADSTILADRIN on pidettävä virtsarakossa 1 tunnin ajan. Tämän 1 tunnin aikana potilas on käännettävä vasemmalta kyljeltä oikealle, selinmakuulle ja vatsamakuulle, jotta virtsarakon pinnasta altistuu mahdollisimman suuri osa. Potilaan asentoa on vaihdettava noin 15 minuutin välein. Mikäli vaikutusaikana potilaalla ilmenee virtsarakon kouristuksia tai ennen aikaista virtsarakon tyhjenemistä, potilaan asennon vaihtoiheyttä voi muuttaa tai asennon vaihtelun voi lopettaa kokonaan.

- Kun 1 tunti on kulunut, poista ADSTILADRIN virtsarakosta virtsakatetrilla, tai potilas voi virtsata valmisteen ulos tyhjentämällä rakkonsa täysin.
- Desinfioi poistettu virtsa 15 minuutin ajan 2 kupillisella viruksia tappavaa ainetta (esim. kotitalousvalkaisuaineella) ennen wc:n huuhtelemista. Neuvo potilasta tekemään näin aina virtsattuaan ensimmäisten 2 päivän ajan jokaisen hoitokerran jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Lihasinvasiivisen ja metastaattisen virtsarakkosyövän vaara viivästyneen kystektomian yhteydessä

Kystektomian viivästyttäminen potilailla, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton CIS ja papillaarisia kasvaimia, tai ei papillaarisia kasvaimia, voi johtaa lihasinvasiivisen tai metastaattisen virtsarakkosyövän kehittymiseen.

ADSTILADRIN-valmisteella tutkimuksessa CS-003 hoidetusta 107 CIS-potilaasta 7,5 %:lla (n = 8) sairaus eteni lihasinvasiiviseksi (pT2 tai suurempi) ja/tai imusolmukkeisiin levinneeksi (pN+) virtsarakkosyöväksi. Neljällä potilaalla syöpä eteni hoidon aikana ensimmäisellä uusiutumiskerralla, jolloin mediaaniaika ensimmäisestä annoksesta etenemiseen oli 686 päivää (vaihteluväli: 76–1178). Lopuilla neljällä potilaalla todettiin korkeampi levinneisyysaste kystektomiahetkellä, jolloin mediaaniaika CIS:n persistoitumisesta tai uusiutumisesta kystektomiaan oli 235 päivää (vaihteluväli: 64–335).

Jos kystektomiaan soveltuva CIS-potilas ei saa täydellistä vastetta hoitoon kolmen kuukauden jälkeen, tai jos CIS uusiutuu, on harkittava kystektomiaa. Lihasinvasiivisen tai metastaattisen virtsarakkosyövän kehittymisen riski on sitä suurempi mitä pidempään persistoivan CIS-potilaan kystektomiaa viivästetään.

Virtsatieinfektio

Virtsatieinfektio on poissuljettava ennen jokaista instillaatiota virtsarakkoon (virtsarakon limakalvon tulehdus voi suurentaa ADSTILADRIN-valmisteen hematologisen leviämisen vaaraa). Mikäli hoidon aikana diagnosoidaan virtsatieinfektio, on hoito keskeytettävä, kunnes potilas on oireeton ja antibioottikuuri on päättynyt.

Immuunipuutteiset, immuunirajoitteiset ja raskaana olevat terveydenhuollon ammattilaiset

Terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat immuunipuutteisia, immuunirajoitteisia tai raskaana, eivät saa valmistella, antaa tai joutua kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa teoreettisen adenovirusinfektion vaaran takia (ks. kohta 6.6).

Immuunipuutteiset potilaat

Immuunipuutteiset potilaat, myös immunosuppressiohoitoa saavat, eivät saa joutua kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa teoreettisen adenovirusinfektion vaaran takia.

Vektorin poistuminen

Potilaita on neuvottava lisäämään kaksi kuppia viruksia tappavaa ainetta (esim. kotitalousvalkaisuainetta, kuten 5-prosenttista natriumhypokloriittia) wc-pönttöön ennen virtsaamista ja olemaan vetämättä wc:tä ennen kuin 15 minuuttia on kulunut. Tämä on tehtävä ensimmäisten 2 päivän ajan jokaisen hoitokerran jälkeen. Potilaita on neuvottava pesemään kätensä wc-käynnin jälkeen.

Virtsatievamma ja kontaminaatio

Virtsarakon sisäisen antoreitin vuoksi on oltava huolellinen, jottei virtsateihin synny vaurioita tai virtsaelinjärjestelmään pääse kontaminantteja.

Miesten ja naisten ehkäisy

Miespotilaiden, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä este-ehkäisy menetelmää hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen, jotta kumppanit eivät altistu virukselle (ks. kohta 4.6).

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta (kaksinkertaista) ehkäisy menetelmää hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen, jotta vältetään teoreettinen riski sikiösolujen altistumisesta virukselle (ks. kohta 4.6).

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

ADSTILADRIN-valmisteella hoidetut potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia ja soluja transplantaatiota varten.

Antikolinerginen esihoito

Esilääkitys yhdellä annoksella antikolinergistä lääkevalmistetta ennen jokaista instillaatiokertaa on suositeltavaa (ellei se ole vasta-aiheista), jotta virtsarakon ärsytyksen ja ennenaikaisen virtsarakon tyhjenemisen mahdollisuus minimoidaan.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

ADSTILADRIN sisältää polysorbaatti 80:aa, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen ADSTILADRIN-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta (kaksinkertaista) ehkäisy menetelmää hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä este-ehkäisy menetelmää hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Nadofarageenifiradenoveekin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). ADSTILADRIN-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana tai naisille, jotka voivat saada lapsia ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei naisen kliininen tilanne edellytä hoitoa nadofarageenifiradenoveekillä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nadofarageenifiradenoveekki ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö ADSTILADRIN-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Nadofarageenifiradenoveekin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja, eikä prekliinisiä tutkimuksia ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ADSTILADRIN-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat alavirtsatieoireet ja -löydökset, jotka liittyivät virtsarakon sisäiseen instillaatioon, lääkkeen instillaatiokohdankohdan erite (33,1 %), virtsarakon spasmi (19,7 %), virtsaamispakko (18,5 %), hematuria (16,6 %), dysuria (15,9 %), virtsatieinfektio (14,6 %), alavirtsateiden kipu (10,8 %) ja tihentynyt virtsaamistarve (9,6 %). Lisäksi muita haittavaikutuksia, kuten väsymystä (23,6 %), kuumetta (15,9 %), vilunväristyksiä (15,3 %), päänsärkyä (15,3 %) ja ripulia (10,8 %) raportoitiin yleisesti.

Yleisimmät vaikeat haittavaikutukset (NCI CTCAE -vaikeusaste ≥ 3) olivat virtsaamispakko (1,3 %), synkopee (0,6 %), hypertensio (0,6 %), virtsarakon spasmi (0,6 %) ja virtsanpidätyskyvyttömyys (0,6 %).

Yleisin vakava haittavaikutus oli synkopee (0,6 %).

Haittavaikutuksista johtuvan hoidon lopettamisen esiintymistiheys oli 1,3 %. Yleisimmät hoidon lopetukseen johtaneet haittavaikutukset olivat lääkkeen instillaatiokohdankohdan erite (0,6 %) ja virtsarakon spasmi (0,6 %).

Haittavaikutuksista johtuvan annon keskeytyksen esiintymistiheys oli 34,4 %. Yleisimmät annon keskeytykseen johtaneet haittavaikutukset olivat lääkkeen instillaatiokohdankohdan erite (24,2 %), virtsaamispakko (8,3 %), virtsarakon spasmi (8,3 %) ja virtsanpidätyskyvyttömyys (2,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Yksihaaraisessa CS-003-pivotaalitutkimuksessa 157 potilasta sai ADSTILADRIN-hoitoa. Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset potilailta, joilla oli BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosityöpä. Ellei muuta sanota, haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuvien haittavaikutusten esiintymistiheyksiin nadofarageenifiradenoveekkihoitoa saaneilla 157 potilaalla kliinisen CS-003-tutkimuksen aikana

(hoidon mediaanikesto 3,4 kuukautta). Koska kliinisen CS-003-tutkimuksen haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuvien haittavaikutusten esiintymistiheyksiin, osassa haittavaikutustapauksista syy saattoi olla muu kuin lääkevalmiste, kuten sairaus, instillaatiotoimenpide, muu lääkitys tai hoitoon liittymättömät syyt.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyssuokan mukaan. Esiintymistiheysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Taulukko 1 Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytopenia Neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Levottomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Synkopee Heitehuimaus Parestesia
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio Kuuma aalto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Vatsakipu ¹
	Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Ulostamispakko Ruoansulatuskanavan kipu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Yöhikoilu Runsas hikoilu Allerginen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihassärky Nivelsärky Raajakipu Lihashaikkous Tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Virtsarakon spasmi Virtsaamispakko Hematuria ² Dysuria Alavirtsateiden kipu ³ Tihentynyt virtsaamistarve
	Yleinen	Virtsanpidätyskyvyttömyys ⁴ Nokturia Virtsaampi Virtsateiden verenvuoto Poikkeava virtsan haju Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Epämukava tunne ulkosynnyttimissä ja emättimessä

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Lääkkeen instillaatiokohdan erite Väsymys ⁵ Pyreksia Vilunväristykset
	Yleinen	Kipu Influenssan kaltainen sairaus Huonovointisuus Lääkeintoleranssi
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut virtsamäärä

1 Sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, alavatsakivun ja vatsavaivat

2 Sisältää hematurian ja virtsan verisyyden

3 Sisältää virtsarakkokivun, virtsaputken kivun, epämukavan tunteen virtsarakossa ja virtsarakon ärsytyksen

4 Sisältää virtsanpidätyskyvyttömyyden ja pakkoinkontinenssin

5 Sisältää väsymyksen ja heikkouden

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yhdellä potilaalla ilmoitettiin haittavaikutuksena synkopeeta (0,6 %), joka alkoi 4 vuorokauden kuluttua hoidosta. Tajunnanmenetyksestä aiheutunut kaatuminen aiheutti tälle potilaalle kiireellistä hoitoa vaativia vammoja. Synkopee meni ohi 3 päivää alkamisen jälkeen, eikä se uusiutunut seuraavien hoitokertojen yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

ADSTILADRIN-yliannostuksesta ei ole kokemuksia kliinisistä tutkimuksista. Mikäli epäillään yliannostusta, potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta sekä hoidettava oireenmukaisesti ja tarvittaessa elintoimintoja tukevilla toimenpiteillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, antineoplastinen solu- ja geeniterapia, ATC-koodi: L01XL10.

Vaikutusmekanismi

ADSTILADRIN on replikaatiokyvyttömään rekombinanttiin tyypin 5 adenovirusvektoriin pohjautuva geeniterapia, joka sisältää ihmisen IFN α 2b-transgeeniä. ADSTILADRIN-valmisteen anto virtsarakkoon johtaa viruspartikkelien tunkeutumiseen kasvainsoluihin ja virtsarakon luminaalipinnan muodostaviin uroteelisoluihin, mikä saa nämä solut ilmentämään IFN α 2b-proteiinia. Transdusoiduissa soluissa viruksen DNA ei siirry genomin osaksi. Nadofarageenifiradenoveekkihoidolla on osoitettu olevan kasvaimen kasvua ehkäisevä vaikutus hiirillä, joilla on virtsarakon (syöpäsolu-) ksenografteja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaamista markkeria IFN α 2b oli kaikkien vaiheen 1 ja vaiheen 2 tutkimusten potilaiden virtsassa, lukuun ottamatta kahta potilasta vaiheen 1 tutkimuksen pienimmällä annostasolla (3×10^9 vp/ml). Virtsassa havaittiin IFN α 2b-proteiinia pisimmillään 12 vuorokautta hoidon jälkeen.

Kvantifioitavia IFN α 2b-proteiinin tasoja seerumissa havaittiin osalla potilaista (neljällä 17 potilaasta) vaiheen 1 tutkimuksessa. Altistuksen laajuus oli pieni ja ohimenevä ja kesti enintään 96 tuntia annoksen jälkeen. Vaiheen 2 tutkimuksessa 12 potilaalla 40:stä oli seerumin IFN α 2b-proteiini mitattavissa kuukauden 1 päivänä 2 ja kahdella potilaalla 40:stä päivänä 12.

Kliininen teho ja turvallisuus

ADSTILADRIN-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin CS-003-tutkimuksessa (NCT02773849), joka oli avoin, yksihaarainen, monikeskuksinen pivotaalitutkimus 157 potilaalla, joilla oli korkean erilaistumisasteen BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä. Tutkimukseen osallistui 107 potilasta, joilla oli pintasyöpä (CIS) ja joilla oli, tai ei ollut, samanaikaisesti korkean erilaistumisasteen Ta- tai T1-kasvaimia (CIS \pm Ta/T1). Näistä potilaista tehoa arvioitiin 103 potilaalla.

BCG-hoitoon reagoimattoman suuririskisen ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän määritelmänä oli persistentti sairaus riittävän BCG-hoidon jälkeen, sairauden uusiutuminen riittävän BCG-hoidon jälkeisen kasvaimettoman tilan jälkeen, tai T1-sairaus yhden BCG-induktiokuurin jälkeen. Riittäväksi BCG-hoidoksi katsottiin vähintään 5 annosta ensimmäisen induktiohoitokuurin 6 annoksesta sekä yksi seuraavista: vähintään 2 annosta ylläpito-hoidon 3 annoksesta tai vähintään 2 annosta toisen induktiohoitokuurin 6 annoksesta. Ennen hoitoa kaikille potilaille oli tehty virtsarakkokasvaimen transuretaalinen resektio (TURBT), jossa poistettiin kaikki resekoitavissa olevat osat (Ta- ja T1-osat). CIS:a (Tis-osat) sai jäädä jäljelle, jos täydellistä resektiota ei voitu tehdä. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli virtsarakon ulkopuolinen (virtsaputken, virtsanjohtimen tai munuaisaltaan) lihasinvasiivinen (T2–T4) tai metastaattinen uroteelisyöpä.

Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus (määritelmänä negatiiviset kystoskopi tulokset, tarvittaessa TURBT-/biopsiatoinenpiteillä, ja negatiiviset virtsan sytologiatulokset). Toissijaisena tavoitteena oli arvioida täydellisen vasteen kesto.

Sairauden tila arvioitiin 3 kuukauden välein kystoskopiolla, sytologialla sekä biopsioilla, kun se oli kliinisesti aiheellista. Pakolliset virtsarakkobiopsiat tehtiin potilaille, joilla vaste oli säilynyt kuukauden 12 kohdalla.

Potilaat saivat ADSTILADRIN-hoitoa (75 ml virtsarakkoon instilloituna pitoisuudella 3×10^{11} viruspartikkeli/ml, ks. kohta 4.2) kolmen kuukauden välein 12 kuukauden ajan, mikäli korkea erilaistumisaste ei uusiutunut. Kaikille potilaille tarjottiin ADSTILADRIN-hoidon jatkamista niin kauan kuin korkea erilaistumisaste ei uusiutunut, sekä turvallisuusseurantaa enintään 5 vuoden ajan ensimmäisestä annoksesta riippumatta siitä jatkettiin hoitoa vai ei.

Tehoanalyysiin sisältyvien CIS-potilaiden (n = 103) mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 44–89 vuotta), ja 76,7 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. Potilaista 88,3 % oli miehiä ja 11,7 % naisia. Kasvainmuodot tutkimuksen alkamishetkellä olivat CIS ja T1 (4,9 %), CIS ja korkean erilaistumisasteen Ta (18,4 %) ja pelkkä CIS (76,7 %). Aiempien BCG-instillaatioiden mediaanimäärä oli 12 (vaihteluväli 8–18).

ADSTILADRIN täytti ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit, jotka koskivat täydellistä vastetta kuukauden 3 kohdalla CIS \pm Ta/T1 -potilailla.

Tehotuloksista on yhteenveto taulukossa 2.

Taulukko 2 Tehotulokset CS-003-tutkimuksesta

Tehon tulostittari	ADSTILADRIN (n = 103)
Täydellisen vasteen^a saavuttaneiden osuus kuukauden 3 kohdalla, % (n)	53,4 % (55)
(95 %:n luottamusväli)	(43,3; 63,3)

Vasteen kesto^b	–
Mediaani kuukausina ^c (vaihteluväli)	9,7 (3–61)
% (n), joilla vasteen kesto \geq 12 kuukautta ^d	45,5 % (25)

^a Täydellinen vaste saavutettiin, kun virtsan sytologia oli negatiivinen eikä leesioita näkynyt kystoskopiassa ja/tai virtsarakon biopsiat (jos niitä tehtiin) olivat negatiivisia.

^b Täydellisen vasteen saavuttaneiden 55 potilaan perusteella.

^c Täydellisen vasteen saavuttamisesta lähtien.

^d Tehonarviointikäynnin nimellinen arvo ensimmäisen ADSTILADRIN-instillaation ajankohdasta laskien.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ADSTILADRIN-valmisteen käytöstä pahanlaatuisten virtsarakon kasvainten hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen hyväksyntä

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Havaittavaa systeemistä altistumista vektoriperäiselle DNA:lle ei esiintynyt vaiheen 1 ja 2 tutkimuksissa, lukuun ottamatta yhtä potilasta vaiheen 2 tutkimuksen 40 potilaasta.

Vektorispesifistä DNA:ta oli useimpien potilaiden virtsassa vaiheen 1 tutkimuksessa ja kaikkien potilaiden virtsassa vaiheen 2 tutkimuksessa. Esiintyminen korreloi annostason kanssa. Vektorispesifistä DNA:ta havaittiin ainakin 14 päivän ajan vaiheen 1 tutkimuksessa ja vähintään 12 päivän ajan vaiheen 2 tutkimuksessa. Vaiheen 2 tutkimuksessa kolme 23 potilaasta (13 %) oli positiivisia vektorispesifisen DNA:n osalta ennen toista annosta.

Apuaine Syn3NODA tehostaa adenoviruksen tehokasta tunkeutumista uroteelisoluihin. Syn3NODAn systeeminen altistus arvioitiin vaiheen 1 tutkimuksessa, ja sen huomattiin olevan ohimenevä: sen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 8,4 tuntia eikä merkkejä sen säilymisestä ollut.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyssä toistuvan annon toksisuustutkimuksessa virtsarakkoon annettu nadofarageenifiradenoveekki aiheutti lievää tai keskivaikeaa virtsatietulehdusta, mukaan lukien kroonista tulehdusta lihaskerroksessa, haavautumia ja kudosuutoksia (uroteelin hyperplasiaa ja soluliman vakuolisaatiota) ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Toisen annoksen jälkeisen kahden kuukauden toipumisjakson jälkeen havaittiin osittainen paraneminen, jossa uroteelin tulehdus oli minimaalista ja virtsarakon limakalvon tukikerroksen fibroosia oli jäljellä muutamalla eläimellä.

Nadofarageenifiradenoveekilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Nadofarageenifiradenoveekilla ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia. Syn3NODA-apuaine jakaantui naarasrotilla munasarjoihin ja kohtuun ja uroskaniineilla kiveksiin ja eturauhaseen virtsarakkoon annon jälkeen. Nadofarageenifiradenoveekki jakautui naarasapinoilla munasarjoihin ja urosapinoilla kiveksiin virtsarakkoon annon jälkeen. Syn3NODAn toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt hoitoon liittyviä makroskooppisia tai histopatologisia löydöksiä rottien lisääntymiskudoksissa (IV-tutkimus, vain Syn3NODA) eikä jaavanmakakien lisääntymiskudoksissa (virtsarakkotutkimus), kun annokset olivat 143-kertaisia kliiniseen systeemiseen AUC-arvoon verrattuna naarasapinoilla, 124-kertaisia urosapinoilla, 47-kertaisia naarasrotilla ja 57-kertaisia urosrotilla. Nadofarageenifiradenoveekin toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt hoitoon liittyviä makroskooppisia tai histopatologisia löydöksiä

jaavanmakakien lisääntymiskudoksissa, kun annokset olivat 11-kertaisia kliiniseen systeemiseen annokseen verrattuna.

Syn3NODAn on osoitettu olevan ei-genotoksinen *in vitro* -määrityksissä (bakteerien mutageenisuus ja kromosomipoikkeama ihmisen lymfosyyteissä) ja rottien *in vivo* -mikrotumatutkimuksessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropyli)-N-(3-laktobionamidopropyli)]-kolamidi)

Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätöön) (E 330)

Natriumsitraatti (pH:n säätöön) (E 331)

Polysorbaatti 80 (E 433)

Hydroksipropylibetadeksi (E 459)

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätöön) (E 339)

Trometamoli (pH:n säätöön)

Sakkaroosi

Magnesiumkloridihexahydraatti (E 511)

Glyseroli (E 422)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Hopealla tai antibiooteilla päällystettyjä tai näitä aineita sisältäviä katetreja ei saa käyttää. Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Avaamattomien injektiopullojen väliaikaiset säilytysolosuhteet

Valmistetta voi säilyttää lämpötilassa -20 ± 5 °C enintään kolme kuukautta, kunhan injektiopulloon ja pahvikoteloon merkitty alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylitä.

Lämpötilassa -20 ± 5 °C säilytykseen siirtämisen päivämäärä on kirjattava muistiin. Lisäksi pahvikoteloon on kirjattava päivämäärä, jolloin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei käytetä. Näiden päivämäärien välillä on oltava kolme kuukautta, mutta hävittämispäivämäärä ei saa ohittaa alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää. Tämä hävittämispäivämäärä korvaa alkuperäisen viimeisen käyttöpäivämäärän.

Kun injektiopullon sulatus on aloitettu, ADSTILADRIN voidaan säilyttää

- jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C yhteensä seitsemän vuorokautta, sulamisaika mukaan lukien
- huoneenlämmössä enintään 24 tuntia, sulamisaika mukaan lukien
- injektiopulloja ei saa pakastaa uudelleen sulatuksen aloittamisen jälkeen.

Injektiopulloja voi siirtää jääkaapin ja huoneenlämmön välillä, kunhan kummankaan säilytystavan enimmäisaika ei ylitä (24 tuntia huoneenlämmössä ja 7 päivää jääkaapissa sulamisaika mukaan lukien).

Käytönaikainen säilyvyys injektiopullosta ottamisen jälkeen

Mikäli suspensiota ei voi antaa pian ottamisen jälkeen, liuosta voi säilyttää ruiskuissa enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle -60 °C .

Injektiopullot ovat herkkiä valolle. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa.

Avaamattomien injektiopullojen ja injektiopullosta ottamisen jälkeisen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml suspensiota virtsarakkoon yhden annoksen sisältävässä kirkkaassa, tyyppin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on bromobutyylikumitulppa ja peukaloinnin paljastava alumiinisinetti.

Yhdessä pahvikotelossa on neljä injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimet ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja organismeja.

- Kaikki ADSTILADRIN-roiskeet on käsiteltävä viruksia tappavalla aineella (kuten 5-prosenttisellä natriumhypokloriitilla tai vetyperoksididesinfiointiaineella) 30 minuutin ajan. Desinfiointiainetta on oltava valmistelualueella ja potilashuoneessa läikkymisen varalta.
- ADSTILADRIN-valmisteen käsittelyn ja annon aikana on käytettävä henkilösuojaimia (mukaan lukien käsineitä, suojalaseja ja esiliinaa tai suojavaatteita).
- Terveystieteiden ammattilaiset, jotka ovat immuunipuutteisia, immuunirajoitteisia tai raskaana, eivät saa valmistella, antaa tai joutua kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa.

Sulattaminen ja sulamisaika

Sulatus huoneenlämmössä:

Pakastetut injektiopullot sulavat noin 3–5 tunnissa huoneenlämmössä ($20\text{--}25\text{ °C}$) pahvisisäkkeen ulkopuolella (8–10 tunnissa sisäkkeen sisällä). Injektiopullot tulee suojata valolta, vaikka ne sulatettaisiin pahvisisäkkeen ulkopuolella.

Sulatus jääkaapissa:

Pakastetut ADSTILADRIN-injektiopullot sulavat noin 4–5 tunnissa jääkaapissa (enintään 8 °C) pahvisisäkkeen ulkopuolella (11–13 tunnissa sisäkkeen sisällä). Sen jälkeen sulatetun ADSTILADRIN-valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi vie noin 2 tuntia 30 minuuttia pahvisisäkkeen ulkopuolella (6 tuntia sisäkkeen sisällä).

Injektiopulloja ei saa altistaa korkeammille lämpötiloille.

Kaikki neljä injektiopulloa on tarkastettava näkyvien hiukkasten ja värimuutosten varalta. Suspensio on kirkasta tai hieman opalisovaa ja saattaa sisältää opalisovia täpliä. Suspensiota ei saa käyttää, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia. Sekoitettava varovasti. Ei saa ravistaa.

Kun sulatus on aloitettu (2–8 °C:ssa ja/tai huoneenlämmössä), valmisteen tavanomaisista säilytysolosuhteista poistamisen ja väliaikaisiin säilytysolosuhteisiin asettamisen päivämäärä ja kellonaika on kirjattava pahvikoteloon. Kun valmiste poistetaan tavanomaisista säilytysolosuhteista, jäljelle jäävä aika väliaikaisissa säilytysolosuhteissa on kirjattava pahvikoteloon.

Instillaatiossa tarvittavat välineet

- Neljä (4) sulatettua ADSTILADRIN-injektiopulloa
- Neljä (4) venttiilillä varustettua injektiopullosovitinta (20 mm), jotka sopivat 30R-injektiopulloon
- Kaksi (2) tavallista 50:n tai 60 ml:n polypropeenista Luer lock -ruiskua tai yksi (1) vähintään 75 ml:n (enintään 100 ml:n) Luer lock -ruisku
- Kaksi (2) Luer lock -sovitinta:
 - yksi (1) suora tai väliaikainen virtsakatetri, jossa on proksimaalinen suppiloaukko, johon mahtuu Luer lock -sovitin.
 - ADSTILADRIN-valmisteen instillaatioon saa käyttää vain katetreja, jotka on valmistettu vinyylistä/PVC:stä (päällystämättömiä tai hydrogeelipäällystettyjä), punaisesta lateksikumista tai silikonista. Hopealla tai antibiooteilla päällystettyjä tai näitä aineita sisältäviä katetreja ei saa käyttää.

Noudata käsittelyssä yleisiä biovaarallisia aineita koskevia varotoimia. Terveystieteiden ammattilaiset, jotka ovat immuunipuutteisia, immuunirajoitteisia tai raskaana, eivät saa valmistella, antaa tai joutua kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa.

Valmistelu

1. Poista aseptista tekniikkaa käyttäen korkki ADSTILADRIN-injektiopullostani ja kiinnitä venttiilillinen injektiopullosovitin valmistajan ohjeiden mukaan.
2. Liitä ruisku injektiopullosovittimeen ja vedä injektiopullon sisältö ruiskuun. Toista vaiheet 1–2 muiden kolmen (3) injektiopullon osalta, kunnes sinulla on 75 ml yhdessä (1) tai kahdessa (2) ruiskussa. Ruiskuissa olevien määrien ei tarvitse olla samoja.
3. Hävitä jäljelle jäänyt lääkevalmiste laitoksen vakiokäytäntöjen mukaisesti (ks. Varotoimet lääkevalmisteen hävittämiselle).
4. Käytä ADSTILADRIN 6 tunnin sisällä ruiskuun vetämisestä.

ADSTILADRIN-valmisteen instilloiminen virtsarakkoon

- Esilääkitys antikolinergisellä aineella ennen jokaista ADSTILADRIN-instillaatiokertaa on suositeltavaa.
- ADSTILADRIN on saatettava huoneenlämpöiseksi ennen antoa.
- Ennen ADSTILADRIN-valmisteen antamista potilaalle aseta yksi suora tai väliaikainen virtsakatetri, jossa on proksimaalinen suppiloaukko, johon mahtuu Luer lock -sovitin virtsarakkoon aseptisissä olosuhteissa.
- ADSTILADRIN-valmisteen instillaatioon saa käyttää vain katetreja, jotka on valmistettu vinyylistä/PVC:stä (päällystämättömiä tai hydrogeelipäällystettyjä), punaisesta lateksikumista tai silikonista. Hopealla tai antibiooteilla päällystettyjä tai näitä aineita sisältäviä katetreja ei saa käyttää.
- Potilaan virtsarakko on tyhjennettävä katetrin avulla kokonaan ennen instillaatiota. Älä poista katetria.
- Kiinnitä katetrisovittimen Luer lock -pää ADSTILADRIN-valmistetta sisältävään ruiskuun, ja vie katetrisovittimen kapeneva pää katetrin suppiloaukkoon.
- Instilloi 75 ml ADSTILADRIN-valmistetta hitaasti virtsarakkoon katetrin läpi varmistaen, että koko määrä annetaan.
- Poista katetri instillaation jälkeen.
- ADSTILADRIN on pidettävä virtsarakossa 1 tunnin ajan. Tämän 1 tunnin aikana potilas on käännettävä noin 15 minuutin välein vasemmalta kyljeltä oikealle, selinmakuulle ja vatsamakuulle, jotta virtsarakon pinnasta altistuu mahdollisimman suuri osa. Mikäli potilaalla

ilmenee vaikutusaikana virtsarakon kouristuksia tai ennen aikaista virtsaamista, potilaan asennon vaihtotiheyttä voi muuttaa tai asennon vaihtelun voi lopettaa kokonaan.

- Kun 1 tunti on kulunut, poista ADSTILADRIN virtsarakosta virtsakatetrilla tai potilas voi virtsata valmisteen ulos tyhjentämällä rakkonsa täysin.
- Poistettu virtsa on desinfioitava 15 minuutin ajan 2 kupillisella viruksia tappavaa ainetta (esim. kotitalousvalkaisuaineella) ennen wc:n huuhtelemista. Neuvo potilasta tekemään näin aina virtsattuaan ensimmäisten 2 päivän ajan jokaisen hoitokerran jälkeen.

Toimenpiteet tahattoman altistuksen sattuessa

Tahatonta altistumista nadofarageenifiradenoveekille, kuten iho-, silmä- ja limakalvokosketusta, on vältettävä.

- Mikäli iho altistuu tahattomasti, altistunutta aluetta on puhdistettava perusteellisesti saippualla ja vedellä ainakin 15 minuutin ajan.
- Mikäli silmät altistuvat tahattomasti, niitä on huuhdeltava vedellä perusteellisesti ainakin 15 minuutin ajan.
- Mikäli valmistetta niellään vahingossa, suu on huuhdeltava välittömästi ja on juotava runsaasti vettä.

Varotoimet lääkevalmisteen hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste ja kertakäyttövälineet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa, on asetettava biovaaralliselle jätteelle tarkoitettuun astiaan tuhoamista varten. Eikertakäyttöiset välineet on dekontaminoitava laitoksen biovaarakäytäntöjen mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2035/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomi

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritellyt asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritellyt Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan vahvistaa ADSTILADRIN-valmisteen teho ja turvallisuus aikuispotilailla, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä ja pintasyöpä (CIS) sekä papillaarisia kasvaimia tai ei papillaarisia kasvaimia, myyntiluvan haltijan on toimitettava ABLE-22-tutkimuksen, meneillään olevan vaiheen 3 satunnaistetun, avoimen monikeskustutkimuksen ensisijainen kliininen tutkimusraportti. Raportin tulee sisältää nadofarageenifiradenoveekkimonoterapiaryhmästä 1: i) täydellisen vasteen osuuden 3 kuukauden kohdalla (pois lukien uudelleeninduktio) ja näiden vasteiden keston; sekä ii) turvallisuustiedot.	31. maaliskuuta 2029

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikkelia/ml suspensio virtsarakkoon
nadofarageenifiradenoveekki

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 20 ml nadofarageenifiradenoveekkisuspensiota, jonka pitoisuus on 3×10^{11} viruspartikkelia/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Syn3NODA, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, hydroksipropylibetadeksi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, trometamoli, sakkaroosi, magnesiumkloridihexahydraatti, glyseroli ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio virtsarakkoon

20 ml x 4 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön
Virtsarakkoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Herkkä valolle. Pidä injektiopullot pahvikotelossa.

Säilytä alle -60 °C .

Alle voi kirjata jäljellä olevan kestoajan eri säilytysolosuhteissa.

Pvm, jolloin siirretty lämpötilaan $-20 \pm 5\text{ °C}$: _/ _/ _

Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä (3 kk myöhemmin lämpötilassa $-20 \pm 5\text{ °C}$): _/ _/ _

Sulattamisen alettua:

Lämpötila	Aloituspvm ja -aika	Lopetuspvm ja -aika	Aikaa jäljellä

Sulatuksen jälkeen kokonaissäilytysaika kussakin lämpötilassa ei saa ylittää 7 vrk lämpötilassa $2-8\text{ °C}$ ja 24 tuntia lämpötilassa $20-25\text{ °C}$.

Älä pakasta uudelleen

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geneettisesti muunneltuja organismeja.

Käyttämätön lääkevalmiste ja kertakäyttövälineet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa, on asetettava biovaaralliselle jätteelle tarkoitettuun astiaan tuhoamista varten

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2035/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikkelia/ml suspensio virtsarakkoon
nadofarageenifiradenovekki

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 20 ml nadofarageenifiradenovekkisuspensiota, jonka pitoisuus on 3×10^{11} viruspartikkelia/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Syn3NODA, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, polysorbaatti 80, hydroksipropyylimbetadeksi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, trometamoli, sakkaroosi, magnesiumkloridiheksahydraatti, glyseroli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio virtsarakkoon

20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön
Virtsarakkoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Herkkä valolle. Pidä injektiopullot pahvikotelossa.

Säilytä alle –60 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geneettisesti muunneltuja organismeja.
Käyttämätön lääkevalmiste ja kertakäyttövälineet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa, on asetettava biovaaralliselle jätteelle tarkoitettuun astiaan tuhoamista varten.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2035/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikkelia/ml suspensio virtsarakkoon nadofarageenifiradenoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADSTILADRIN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta
3. Miten ADSTILADRIN-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADSTILADRIN-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADSTILADRIN on ja mihin sitä käytetään

ADSTILADRIN on geeniterapiavalmiste, jonka vaikuttava aine on nadofarageenifiradenoveekki.

ADSTILADRIN-valmistetta käytetään aikuisille ei-lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän hoitoon. Ei-lihasinvasiivisessa virtsarakkosyövässä syöpäsolut ovat virtsarakon sisäkerroksen kudoksissa, mutta eivät ole levinneet virtsarakon seinämään. Valmistetta annetaan aikuisille, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta Bacillus Calmette-Guérin -hoitoon (BCG-hoitoon, jolla stimuloidaan immuunijärjestelmää, elimistön luontaista puolustusta virtsarakkosyövän hoitona) tai joiden syöpä on uusiutunut BCG-hoidon jälkeen.

ADSTILADRIN-valmisteen vaikuttava aine, nadofarageenifiradenoveekki, perustuu virukseen, jota on muutettu niin, ettei se voi levitä elimistössä. Virus toimittaa virtsarakon pintasoluihin toimivan kopion geenistä, joka ohjaa interferoni- α 2b (IFN α 2b) -proteiinin valmistusta. Tämän avulla virtsarakko voi valmistaa IFN α 2b-proteiinia, joka hidastaa syöpäsolujen kasvua tai pysäyttää sen kokonaan ja auttaa samalla stimuloimaan immuunijärjestelmää hyökkäämään syöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta

Sinulle ei saa antaa ADSTILADRIN-valmistetta

- jos olet allerginen nadofarageenifiradenoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Jos tällä lääkkeellä annetun hoidon jälkeen tehtävä osittainen tai täydellinen virtsarakon poistoleikkaus viivästyy, syöpä saattaa pahentua.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta

- jos olet immuunipuutteinen tai immuunirajoitteinen (kun immuunijärjestelmäsi kyky taistella infektioita vastaan on heikentynyt). Lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa ADSTILADRIN-hoitoa.
- jos sinulla on virtsatieinfektio. Kerro lääkärille, jos sinulla on virtsarakon tai munuaisten infektion tai tulehduksen merkkejä ADSTILADRIN-hoitoa ennen tai sen aikana, kuten seuraavia:
 - samea tai verinen virtsa
 - kipua tai polttelun tunnetta virtsatessa
 - kuume
 - paineen tunne tai kramppeja alavatsassa tai selässä
 - voimakas tarve virtsata usein, vaikka rakko olisi juuri tyhjenetty.

Jos sinulla todetaan virtsatieinfektio ADSTILADRIN-hoidon aikana, lääkäri keskeyttää hoidon, kunnes antibioottikuuri on päättynyt ja virtsatieinfektio on parantunut.

Jos jokin edellä mainitusta koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa ennen ADSTILADRIN-hoidon saamista.

Kun olet saanut ADSTILADRIN-valmistetta

- ensimmäisten kahden vuorokauden ajan ADSTILADRIN-hoidon saamisen jälkeen kaada kaksi kupillista kotitalousvalkaisuainetta (esim. 5-prosenttista natriumhypokloriittia) wc-pönttöön ennen virtsaamista. Kun olet virtsannut, odota 15 minuuttia ennen wc:n huuhtelemista. Muista pestä kätesi wc-käynnin jälkeen. Tämä johtuu teoreettisesta riskistä, että ADSTILADRIN-valmisteen vaikuttava aine voi väliaikaisesti erittyä virtsaan.
- Et saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia ja soluja.

Lapset ja nuoret

ADSTILADRIN-valmisteen käyttöä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille ei ole tutkittu, koska kyseinen sairaus esiintyy vain aikuisilla.

Muut lääkevalmisteet ja ADSTILADRIN

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta.

Raskaus

ADSTILADRIN-valmistetta ei suositella, jos olet raskaana tai jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi ja et käytä tehokasta ehkäisyä. ADSTILADRIN-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Ei tiedetä, onko ADSTILADRIN-valmistetta turvallista käyttää raskauden aikana tai voiko se aiheuttaa haittaa syntymättömälle vauvalle.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta (kaksinkertaista eli kahta ehkäisymenetelmää samanaikaisesti, yleensä estemenetelmää, kuten kondomia, hormonaalisen ehkäisyvalmisteen lisäksi) ehkäisymenetelmää ADSTILADRIN-hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäri tarkistaa, oletko raskaana, ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ADSTILADRIN äidinmaitoon. Lääkäri päättää, voitko jatkaa imetystä ADSTILADRIN-hoidon aikana.

Miehet

Käytä tehokasta este-ehkäisymenetelmää ADSTILADRIN-hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Et saa myöskään luovuttaa spermaa ADSTILADRIN-hoidon aikana tai 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Kumppanit

Kumppanien on vältettävä kosketusta spermaan ADSTILADRIN-hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Tällä estetään, ettei kumppanisi joudu kosketuksiin viruksen kanssa.

Jos sinulla on naispuolinen kumppani, joka voi tulla raskaaksi, kumppanisi on käytettävä tehokasta (kaksinkertaista) ehkäisymenetelmää ADSTILADRIN-hoitosi aikana sekä 6 kuukauden ajan viimeisen annoksesi jälkeen. Tällä estetään teoreettinen riski, että sikiösolut altistuvat virukselle.

Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole todennäköistä, että ADSTILADRIN vaikuttaisi ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

ADSTILADRIN sisältää polysorbaatti 80:aa

ADSTILADRIN sisältää apuaineena polysorbaatti 80:aa. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten ADSTILADRIN-valmistetta annetaan

ADSTILADRIN-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta ei-lihasinvasiivista virtsarakkosityöpää sairastavien potilaiden hoidosta.

ADSTILADRIN-hoito annetaan virtsarakkoon 75 ml:n annoksena, jossa on 3×10^{11} viruspartikkelia/ml. Hoito annetaan kolmen kuukauden välein, kunnes sinulla ei enää esiinny hoitovastetta tai et enää siedä hoitoa.

Ennen kuin sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta

Lääkäri saattaa antaa sinulle toista lääkettä (ns. antikolinergistä ainetta), ennen kuin saat ADSTILADRIN-valmistetta. Sitä annetaan vähentämään virtsarakon mahdollista ärsytystä ja virtsaamistarvetta, kun ADSTILADRIN-valmistetta annetaan. Ota kyseistä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Miten sinulle annetaan ADSTILADRIN-valmistetta

- Virtsarakkoosi viedään virtsakatetri (joustava letku), jotta se tyhjenee virtsasta.
- ADSTILADRIN annetaan hitaasti virtsarakkoon virtsakatetrin läpi. Virtsakatetri poistetaan, kun kaikki lääke on annettu.
- ADSTILADRIN jätetään virtsarakkoosi 1 tunnin ajaksi, ja lääkäri voi pyytää sinua vaihtamaan asentoasi vasemmalta kyljeltä oikealle ja selinmakuulta päinmakuulle. Tämä varmistaa, että ADSTILADRIN saavuttaa virtsarakon koko pinnan.
- Mikäli virtsarakkosi kouristelee tai virtsaat toimenpiteen aikana, lääkäri saattaa pyytää sinua vaihtamaan asentoa.
- 1 tunnin jälkeen lääkäri tyhjentää virtsarakon virtsakatetrin avulla tai voi pyytää sinua virtsaamaan.

Jos saat enemmän ADSTILADRIN-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska tämän lääkkeen antaa lääkäri, on epätodennäköistä, että saat sitä liikaa. Jos niin kuitenkin käy, lääkäri hoitaa oireita tarpeen mukaan.

Jos sinulta jää väliin ADSTILADRIN-hoitokerta

- Soita heti lääkärille ja sovi uudesta ajasta.
- On erittäin tärkeää, ettei tämän lääkkeen annoksia jää välistä.

Jos lopetat ADSTILADRIN-valmisteen saamisen

Hoidon lopettaminen voi lopettaa lääkkeen vaikutuksen. Älä lopeta ADSTILADRIN-hoitoa, ellei ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

ADSTILADRIN-hoidon yhteydessä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Kliinisessä tutkimuksessa pyörtymistä (yleinen, saattaa esiintyä 1 potilaalla kymmenestä) on raportoitu vakavana haittavaikutuksena. Hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos tunnet pyörtymistä.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Nesteen vuoto kohdasta, johon lääkettä annettiin (lääkkeen tiputuskohtan erite)
- Väsymys (uupumus)
- Kuume (pyreksia)
- Vilunväristykset
- Virtsarakon lihaksen tahaton kouristus (virtsarakon spasmi)
- Virtsamispakko (pakonomainen virtsaamisen tarve)
- Verta virtsassa (hematuria)
- Kivulias virtsaaminen
- Kipua elimistön osissa, jotka keräävät ja erittävät virtsaa (alavirtsateiden kipu)
- Tihentynyt virtsaamistarve
- Ripuli
- Vatsakipu
- Päänsärky
- Infektio elimistön osissa, jotka keräävät ja erittävät virtsaa (virtsatieinfektio)

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Kipu
- Influenssan kaltainen sairaus
- Yleinen huonovointisuus (huonovointisuus)
- Lääkeintoleranssi
- Virtsanpidätyskyvyttömyys (virtsankarkailu)
- Tiheä virtsaamistarve öisin
- Kyvyttömyys tyhjentää virtsarakkoa kokonaan (virtsaumpi)
- Verenvuoto elimistön osissa, jotka keräävät ja erittävät virtsaa (virtsateiden verenvuoto)
- Poikkeava virtsan haju
- Virtsarakkotulehdus, joka voi aiheuttaa kipua ja epämukavuuden tunnetta virtsatessa (ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus)
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ulostamispakko
- Maha- ja suolistokipu
- Heitehuimaus
- Pyörtyminen (synkopee)
- Tunteukset, kuten puutumisen, kihelmöinti, pistely (parestesia)
- Lihaskipu

- Nivelkipu
- Kipu raajojen ääriosoissa (sormissa, varpaissa, jaloissa, käsissä)
- Lihasteikkous
- Lihasten, luiden ja nivelten jäykkyys (muskuloskeletaalinen jäykkyys)
- Yöhikoilu
- Liikahikoilu
- Allerginen ihotulehdus (allerginen dermatiitti)
- Korkea verenpaine (hypertensio)
- Kuuma aalto
- Suurentunut virtsamäärä (lisääntynyt virtsaneritys)
- Vähentynyt ruokahalu
- Verihiutaleiden matala taso (veren osa, joka auttaa verta hyytymään) (trombosytopenia)
- Neutrofiileiksi kutsuttujen infektiota torjuvien valkosolujen niukkuus (neutropenia)
- Levottomuus
- Epämukava tunne ulkosynnyttimissä ja emättimessä

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADSTILADRIN-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka valmistelevat ja antavat lääkkeen.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Injektiopullot ovat herkkiä valolle. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa.

Ennen injektiopullon sulatuksen aloittamista:

- Säilytä alle -60 °C .
- Valmistetta voi säilyttää lämpötilassa $-20 \pm 5\text{ °C}$ enintään 3 kuukautta. Lämpötilassa $-20 \pm 5\text{ °C}$ säilytykseen siirtämisen päivämäärä on kirjattava muistiin. Lisäksi pahvikoteloon on kirjattava päivämäärä, jolloin lääkevalmiste on hävitettävä, jos sitä ei käytetä. Näiden päivämäärien välillä on oltava kolme kuukautta, mutta hävittämispäivämäärä ei saa ohittaa alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää. Tämä hävittämispäivämäärä korvaa alkuperäisen viimeisen käyttöpäivämäärän.

Injektiopullon sulatuksen aloittamisesta eteenpäin:

- Pidä jääkaapissa lämpötilassa $2-8\text{ °C}$ yhteensä seitsemän vuorokautta, sulamisaika mukaan lukien, ja/tai
- pidä huoneenlämmössä enintään 24 tuntia, sulamisaika mukaan lukien.

Käytönaikainen säilyvyys injektiopullosta ottamisen jälkeen

Mikäli suspensiota ei voi antaa pian ottamisen jälkeen, liuosta voi säilyttää ruiskuissa enintään 6 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Lisätietoja sulatuksesta, ks. tiedot terveydenhuollon ammattilaisille tämän selosteen lopussa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kertakäyttöiset materiaalit, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa, on asetettava biovaaralliselle jätteelle tarkoitettuun astiaan tuhoamista varten. Ei-kertakäyttöiset välineet voidaan dekontaminoida laitoksen biovaarakäytäntöjen mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADSTILADRIN sisältää

- Vaikuttava aine on nadofarageenifiradenovekki. Yksi injektiopullo sisältää 20 ml suspensiota, jonka pitoisuus on 3×10^{11} viruspartikkelia/ml.
- Muut apuaineet ovat Syn3NODA, sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätöön) (E 330), natriumsitraatti (pH:n säätöön) (E 331), polysorbaatti 80 (E 433) (ks. kohta 2, ADSTILADRIN sisältää polysorbaatti 80:aa), hydroksipropylibetadeksi (E 459), natriumdivetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätöön) (E 339), trometamoli (pH:n säätöön), sakkaroosi, magnesiumkloridiheksahydraatti (E 511), glyseroli (E 422) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ADSTILADRIN on suspensio virtsarakkoon. Sulatettuna ADSTILADRIN on opalisoiva, väritön suspensio.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä, läpinäkyviä, tyyppin 1 lasisia injektiopulloja, joissa on bromobutylikumitulppa ja kajoamisen paljastava alumiinisinetti.

ADSTILADRIN toimitetaan pahvikotelossa, jossa on neljä (4) 20 ml:n kertakäyttöistä injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Tanska

Valmistaja

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeää: ks. valmisteyhtenveto ennen käyttöä.

Immuunipuutteiset, immuunirajoitteiset ja raskaana olevat terveydenhuollon ammattilaiset

Terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat immuunipuutteisia, immuunirajoitteisia tai raskaana, eivät saa valmistella, antaa tai joutua kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa teoreettisen adenovirusinfektion vaaran takia.

Varotoimet ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja organismeja.

- Kaikki ADSTILADRIN-roiskeet on käsiteltävä viruksia tappavalla aineella (kuten 5-prosenttisella natriumhypokloriitilla tai vetyperoksididesinfiointiaineella) 30 minuutin ajan. Desinfiointiainetta on oltava valmistelualueella ja potilashuoneessa roiskeiden varalta.
- ADSTILADRIN-valmisteen käsittelyn ja annon aikana on käytettävä henkilösuojaimia (mukaan lukien käsineitä, suojalaseja ja esiliinaa tai suojavaatteita).

Sulattaminen ja sulamisaika

Sulatus huoneenlämmössä:

Pakastetut ADSTILADRIN-injektiopullot sulavat noin 3–5 tunnissa huoneenlämmössä (20–25 °C) pahvisisäkkeen ulkopuolella (8–10 tunnissa sisäkkeen sisällä). Injektiopullot tulee suojata valolta, vaikka ne sulatettaisiin pahvisisäkkeen ulkopuolella.

Sulatus jääkaapissa:

Pakastetut ADSTILADRIN-injektiopullot sulavat noin 4–5 tunnissa jääkaapissa (2–8 °C) pahvisisäkkeen ulkopuolella (11–13 tunnissa sisäkkeen sisällä). Sen jälkeen sulatetun ADSTILADRIN-valmisteen lämpeneminen huoneenlämpöiseksi vie noin 2 tuntia 30 minuuttia pahvisisäkkeen ulkopuolella (6 tuntia sisäkkeen sisällä).

Injektiopulloja ei saa altistaa korkeammille lämpötiloille.

Kaikki neljä injektiopulloa on tarkastettava näkyvien hiukkasten ja värimuutosten varalta. Suspensio on kirkasta tai hieman opalisovaa ja saattaa sisältää opalisovia täpliä. Suspensiota ei saa käyttää, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia. Sekoitettava varovasti. Ei saa ravistaa.

Kun sulatus on aloitettu (2–8 °C:ssa ja/tai huoneenlämmössä), valmisteen tavanomaisista säilytysolosuhteista poistamisen ja väliaikaisiin säilytysolosuhteisiin asettamisen päivämäärä ja kellonaika on kirjattava pahvikoteloon. Kun valmiste poistetaan tavanomaisista säilytysolosuhteista, jäljelle jäävä aika väliaikaisissa säilytysolosuhteissa on kirjattava pahvikoteloon.

Instillaatiossa tarvittavat välineet

- Neljä (4) sulatettua ADSTILADRIN-injektiopulloa
- Neljä (4) venttiilillä varustettua injektiopullosovittinta (20 mm), jotka sopivat 30R-injektiopulloon
- Kaksi (2) tavallista 50:n tai 60 ml:n polypropeenista Luer lock -ruiskua tai yksi (1) vähintään 75 ml:n (enintään 100 ml:n) Luer lock -ruisku
- Kaksi (2) Luer lock -sovitinta:
 - yksi (1) suora tai väliaikainen virtsakatetri, jossa on proksimaalinen suppiloaukko, johon mahtuu Luer lock -sovitin.
 - ADSTILADRIN-valmisteen instillaatioon saa käyttää vain katetreja, jotka on valmistettu vinyylistä/PVC:stä (päällystämättömiä tai hydrogeelipäällystettyjä), punaisesta lateksikumista tai silikonista. Hopealla tai antibiooteilla päällystettyjä tai näitä aineita sisältäviä katetreja ei saa käyttää.

Valmistelu

1. Poista aseptista tekniikkaa käyttäen korkki ADSTILADRIN-injektiopullosta ja kiinnitä venttiilillinen injektiopullosovitin valmistajan ohjeiden mukaan.
2. Liitä ruisku injektiopullosovittimeen ja vedä injektiopullon sisältö ruiskuun. Toista vaiheet 1–2 muiden kolmen (3) injektiopullon osalta, kunnes sinulla on 75 ml yhdessä (1) tai kahdessa (2) ruiskussa. Ruiskuissa olevien määrien ei tarvitse olla samoja.
3. Hävitä jäljelle jäänyt lääkevalmiste yleisten varotoimien mukaisesti.

4. Käytä ADSTILADRIN 6 tunnin sisällä ruiskuun vetämisestä.

ADSTILADRIN-valmisteen instilloiminen virtsarakkoon

- Esilääkitys antikolinergisellä aineella ennen jokaista ADSTILADRIN-instillaatiokertaa on suositeltavaa.
- ADSTILADRIN on saatettava huoneenlämpöiseksi ennen antoa.
- Ennen ADSTILADRIN-valmisteen antamista potilaalle aseta yksi suora tai väliaikainen virtsakatetri, jossa on proksimaalinen suppiloaukko, johon mahtuu Luer lock -sovitin.
- ADSTILADRIN-valmisteen instillaatioon saa käyttää vain katetreja, jotka on valmistettu vinyylistä/PVC:stä (päälystämättömiä tai hydrogeelipäälystettyjä), punaisesta lateksikumista tai silikonista. Hopealla tai antibiooteilla päälystettyjä tai näitä aineita sisältäviä katetreja ei saa käyttää.
- Potilaan virtsarakko on tyhjennettävä katetrin avulla kokonaan ennen ADSTILADRIN-valmisteen instillaatiota. Älä poista katetria.
- Kiinnitä katetrisovittimen Luer lock -pää ADSTILADRIN-valmistetta sisältävään ruiskuun, ja vie katetrisovittimen kapeneva pää katetrin suppiloaukkoon.
- Instilloi hitaasti 75 ml ADSTILADRIN-valmistetta virtsarakkoon katetrin läpi varmistaen, että koko määrä annetaan.
- Instilloinnin jälkeen katetri on poistettava.
- ADSTILADRIN on pidettävä virtsarakossa 1 tunnin ajan. Tämän 1 tunnin aikana potilas on käännettävä noin 15 minuutin välein vasemmalta kyljeltä oikealle, selinmakuulle ja vatsamakuulle, jotta virtsarakon pinnasta altistuu mahdollisimman suuri osa. Mikäli potilaalla ilmenee vaikutusaikana virtsarakon kouristuksia tai ennenaikaista virtsaamista, potilaan asennon vaihtoiheyttä voi muuttaa tai asennon vaihtelun voi lopettaa kokonaan.
- Kun 1 tunti on kulunut, poista ADSTILADRIN virtsarakosta tavanomaisen virtsarakon tyhjentämisen osana, tai potilas voi virtsata valmisteen ulos tyhjentämällä rakkonsa täysin.
- Poistettu virtsa on desinfioitava 15 minuutin ajan 2 kupillisella viruksia tappavaa ainetta ennen wc:n huuhtelemista. Tämä on tehtävä ensimmäisten 2 päivän ajan jokaisen hoitokerran jälkeen.

Toimenpiteet tahattoman altistuksen sattuessa

Tahatonta altistumista nadofarageenifiradenoveekille, kuten iho-, silmä- ja limakalvokosketusta, on vältettävä.

- Mikäli iho altistuu tahattomasti, altistunutta aluetta on puhdistettava perusteellisesti saippualla ja vedellä ainakin 15 minuutin ajan.
- Mikäli silmät altistuvat tahattomasti, niitä on huuhdeltava vedellä perusteellisesti ainakin 15 minuutin ajan.
- Mikäli valmistetta niellään vahingossa, suu on huuhdeltava välittömästi ja on juotava runsaasti vettä.

Varotoimet lääkevalmisteen hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste ja kertakäyttövälineet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ADSTILADRIN-valmisteen kanssa, on asetettava biovaaralliselle jätteelle tarkoitettuun astiaan tuhoamista varten. Eikertakäyttöiset välineet on dekontaminoitava laitoksen biovaarakäytäntöjen mukaisesti.

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).