

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusinių dalelių/ml šlapimo pūslės suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Nadofaragenas firadenovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra žmogaus interferono alfa-2b (IFN α 2b) baltymo raišką šlapimo pūslės ląstelėse koduojančio geno. Tai nereplikuojantis, rekombinantinis 5 tipo adenoviruso vektorius, turintis IFN α 2b transgeno kDNR, kurį kontroliuoja citomegaloviruso ankstyvasis promotorius.

Nadofaragenas firadenovekas gaminamas žmogaus embrioninėse inkstų ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename flakone yra 20 ml nadofarageno firadenoveko suspensijos, kurios koncentracija yra 3×10^{11} virusinių dalelių (vd)/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 9,6 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Šlapimo pūslės suspensija.

Opalescuojanti, bespalvė suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ADSTILADRIN skirtas kaip monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) gydymui atspariu raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (angl. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) su karcinoma *in situ* (angl. *carcinoma in situ*, CIS), esant ar nesant papildinių navikų, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti ir skirti klinikiniuose centruose, prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant NMIBC sergančius pacientus.

Dozavimas

Rekomenduojama ADSTILADRIN dozė yra 75 ml, kai koncentracija yra 3×10^{11} virusinių dalelių (vd)/ml, skiriama instiliuojant į šlapimo pūslę kas tris (3) mėnesius.

Didžiausia gydymo trukmė turi būti nustatoma atsižvelgiant į individualų paciento klinikinį atsaką ir toleravimą. Atsaką reikia peržiūrėti prieš kiekvieną instiliaciją ir vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti, jeigu pasireiškia didelio laipsnio (angl. *high-grade*, HG) recidyvas arba nepriimtinas toksinis poveikis.

Premedikacija anticholinerginiu vaistiniu preparatu

Prieš kiekvieną instiliaciją rekomenduojama skirti premedikaciją viena anticholinerginio vaistinio preparato doze (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ar vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas

ADSTILADRIN saugumas ir veiksmingumas kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams neištirti. Šiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

ADSTILADRIN nėra skirtas vaikų populiacijai BCG gydymui atsparaus NMIBC su CIS, esant ar nesant papildinių navikų, indikacijai.

Vartojimo metodas

ADSTILADRIN skirtas tik instiliuoti į šlapimo pūslę.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Prieš vartojant ADSTILADRIN reikia atitirpinti ir paruošti instiliacijai į šlapimo pūslę. Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Instiliacija į šlapimo pūslę

- Vienkartinį arba laikiną šlapimo pūslės kateterį su proksimaline piltuvėlio formos anga, tinkančią „Luer lock“ jungties adapteriui, aseptinėmis sąlygomis įveskite į šlapimo pūslę. ADSTILADRIN instiliuoti galima tik naudojant kateterius, pagamintus iš vinilo / PVC (nepadengtus arba padengtus hidrogeliu), raudonos gumos latekso arba silikono. Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais.
- Prieš instiliuojant, kateteriu visiškai ištuštinkite paciento šlapimo pūslę. Kateterio negalima ištraukti – jis paliekamas vaistinio preparato instiliacijai.
- Prijunkite kateterio adapterio „Luer lock“ jungties galą prie švirkšto su ADSTILADRIN ir įstatykite kateterio adapterio kūginį galą į kateterio piltuvėlio formos angą.
- Kateteriu lėtai instiliuokite 75 ml ADSTILADRIN į šlapimo pūslę, užtikrindami, kad būtų suleistas visas tūris.
- Po instiliacijos kateterį ištraukite.
- Laikykite ADSTILADRIN šlapimo pūslėje 1 valandą. Per šią 1 valandą keiskite paciento kūno padėtį (nuo kairiojo šono ant dešiniojo, ant nugaros ir pilvo), kad vaistinis preparatas kuo geriau padengtų visą šlapimo pūslės paviršių. Paciento padėtį keiskite maždaug kas 15 minučių. Jei per šį laiką pacientui pasireiškia šlapimo pūslės spazmai arba pirmalaikis pasišlapinimas, paciento padėties keitimą galima koreguoti arba nutraukti.
- Praėjus 1 valandai, pašalinkite ADSTILADRIN iš šlapimo pūslės per šlapimo pūslės kateterį arba pacientas gali nusišlapinti ir visiškai ištuštinti pūslę pats.

- Prieš nuleidžiant vandenį tualete dezinfekuokite šlapimą 15 minučių įpildami 2 puodelius virucidinės priemonės (pvz., buitinio baliklio). Nurodykite pacientui tai daryti po kiekvieno šlapinimosi pirmąsias 2 dienas po kiekvienos procedūros (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Raumenį infiltruojančio ir metastazavusio šlapimo pūslės vėžio rizika dėl atidėtos cistektomijos

Atidėjus cistektomiją pacientams, kuriems nustatyta BCG gydymui atspari CIS, esant ar nesant papildinių navikų, gali išsivystyti raumenį infiltruojantis arba metastazavęs šlapimo pūslės vėžys.

Iš 107 CS-003 tyrime dalyvavusių CIS sergančių pacientų, gydytų ADSTILADRIN, 7,5 % (n = 8) liga progresavo į raumenį infiltruojantį (pT2 arba aukštesnės stadijos) ir (arba) limfmazgiuose metastazavusį (pN+) šlapimo pūslės vėžį. Keturiems pacientams ligos progresavimas nustatytas gydymo laikotarpiu pirmojo recidyvo metu; laiko mediana nuo pirmosios dozės iki ligos progresavimo buvo 686 dienos (diapazonas: 76-1 178). Likusiems keturiems pacientams vėžio stadija buvo patikslinta (padidinta) atliekant cistektomiją; laiko mediana nuo CIS išlikimo ar recidyvo iki cistektomijos buvo 235 dienos (diapazonas: 64-335).

Jeigu CIS sergantiems ir cistektomijai tinkantiems pacientams po 3 mėnesių nepasiekiamas visiškas atsakas į gydymą arba jeigu CIS atsinaujina, reikia apsvarstyti cistektomijos galimybę. Kuo ilgiau atidedama cistektomija esant išliekančiai CIS, tuo labiau didėja raumenį infiltruojančio arba metastazavusio šlapimo pūslės vėžio rizika.

Šlapimo takų infekcija

Reikia atmesti šlapimo takų infekcijos galimybę prieš kiekvieną instiliaciją į šlapimo pūslę (šlapimo pūslės gleivinės uždegimas gali padidinti ADSTILADRIN hematogeninio išplitimo riziką). Jeigu gydymo metu diagnozuojama šlapimo takų infekcija, gydymą reikia nutraukti, kol pacientui nebebus simptomų ir bus baigtas gydymas antibiotikais.

Imuninės sistemos sutrikimų turintys, imunodeficitu sergantys sveikatos priežiūros specialistai ir nėsčios sveikatos priežiūros specialistės

Sveikatos priežiūros specialistams, kurių imuninė sistema nusilpusi, kuriems nustatytas imunodeficitas arba nėsčioms sveikatos priežiūros specialistėms negalima ruošti, skirti ar turėti sąlyčio su ADSTILADRIN dėl teorinės adenovirusų sukeltos infekcijos rizikos (žr. 6.6 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimų turintys pacientai

Pacientams, kurių imuninė sistema nusilpusi, įskaitant tuos, kurie gydomi imunosupresantais, negalima turėti sąlyčio su ADSTILADRIN dėl teorinės adenovirusų sukeltos infekcijos rizikos.

Vektoriaus išsiskyrimas

Pacientams reikia nurodyti prieš pasišlapinant į unitazą įpilti du puodelius virucidinės priemonės (pvz., buitinio baliklio, tokio kaip 5 % natrio hipochlorito tirpalas) ir prieš nuleidžiant vandenį palaukti

15 minučių. Tai reikia daryti pirmąsias 2 dienas po kiekvienos procedūros. Pacientams reikia nurodyti po naudojimosi tualetu nusiplauti rankas.

Šlapimo takų pažeidimas ir užteršimas

Dėl vartojimo į šlapimo pūslę reikia būti atsargiems, kad nebūtų traumuojami šlapimo takai ar į šlapimo sistemą nepatektų teršalų.

Kontracepcijos priemonės vyrams ir moterims

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą gydymo laikotarpiu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės, siekiant išvengti viruso perdavimo lytiniais partneriams (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą (dvigubą) kontracepcijos metodą gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės dozės, siekiant išvengti teorinės viruso poveikio vaisiaus ląstelėms rizikos (žr. 4.6 skyrių).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

ADSTILADRIN gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donoriais.

Premedikacija anticholinerginiu vaistiniu preparatu

Prieš kiekvieną instiliaciją rekomenduojama skirti premedikaciją viena anticholinerginio vaistinio preparato doze (išskyrus atvejus, kai jis kontraindikuotinas), kad sumažėtų galimas šlapimo pūslės dirginimas ir būtų išvengta pirmalaikio šlapimo pūslės ištuštinimo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

ADSTILADRIN sudėtyje yra polisorbato 80, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą ADSTILADRIN, būtina patikrinti, ar vaisingos moterys nėra pastojusios.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą (dvigubą) kontracepcijos metodą gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės dozės.

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi naudoti barjerinį kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie nadofarageno firadenoveko vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). ADSTILADRIN nėštumo metu ir vaisingų moterų, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti nadofaragenu firadenoveku.

Žindymas

Nežinoma, ar nadofarageno firadenoveko išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo ADSTILADRIN.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie nadofarageno firadenoveko poveikį vaisingumui nėra, o ikiklinikinių tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADSTILADRIN gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo su instiliacijos į šlapimo pūslę procedūra susiję apatinių šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai: instiliacijos vietos išskyros (33,1 %), šlapimo pūslės spazmai (19,7 %), skubus noras šlapintis (18,5 %), hematurija (16,6 %), dizurija (15,9 %), šlapimo takų infekcija (14,6 %), apatinių šlapimo takų skausmas (10,8 %) ir polakiurija (9,6 %). Be to, dažnai buvo pranešama ir apie kitas nepageidaujamas reakcijas: nuovargį (23,6 %), karščiavimą (15,9 %), šaltkrėtį (15,3 %), galvos skausmą (15,3 %) ir viduriavimą (10,8 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (NCI CTCAE ≥ 3 laipsnio) buvo skubus noras šlapintis (1,3 %), sinkopė (0,6 %), hipertenzija (0,6 %), šlapimo pūslės spazmai (0,6 %) ir šlapimo nelaikymas (0,6 %).

Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija buvo sinkopė (0,6 %).

Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 1,3 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, buvo instiliacijos vietos išskyros (0,6 %) ir šlapimo pūslės spazmai (0,6 %).

Vaistinio preparato laikino vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 34,4 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo instiliacijos vietos išskyros (24,2 %), skubus noras šlapintis (8,3 %), šlapimo pūslės spazmai (8,3 %) ir šlapimo nelaikymas (2,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pagrindžiamojo, vienos grupės tyrimo CS-003 metu ADSTILADRIN vartojo 157 pacientai. 1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, sergantiems BCG gydymui atspariu NMIBC. Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas nepageidaujamų reiškinių dėl visų priešasčių dažniu, nustatytu 157 pacientams, kuriems gydymo nadofaragenu firadenoveku trukmės mediana klinikinio tyrimo CS-003 metu buvo 3,4 mėnesio. Nepageidaujamų reakcijų dažnis klinikiniame tyrime CS-003 pagrįstas nepageidaujamų reiškinių dėl visų priešasčių dažniu, kai dalį konkrečios nepageidaujamos reakcijos reiškinių galėjo sukelti ne vaistinis preparatas, o kitos priežastys, pvz., liga, instiliacijos procedūra, kiti vaistiniai preparatai arba su gydymu nesusijusios priežastys.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio grupes. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis

nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Šlapimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Trombocitopenija, neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Neramumas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Sinkopė, galvos svaigimas, parestezija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, karščio pylimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pilvo skausmas ¹
	Dažnas	Pykinimas, vėmimas, skubus noras tuštintis, virškinimo trakto skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, alerginis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Mialgija, artralgija, skausmas galūnėje, raumenų silpnumas, skeleto ir raumenų sustingimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Šlapimo pūslės spazmai, skubus noras šlapintis, hematurija ² , dizurija, apatinių šlapimo takų skausmas ³ , polakiurija
	Dažnas	Šlapimo nelaikymas ⁴ , nikturija, šlapimo susilaikymas, kraujavimas iš šlapimo takų, nenormalus šlapimo kvapas, neinfekcinis cistitas
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	Dažnas	Diskomfortas išorinių lytinių organų ir makšties srityje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Instiliacijos vietos išskyros, nuovargis ⁵ , karščiavimas, šaltkrėtis
	Dažnas	Skausmas, į gripą panaši liga, negalavimas, vaistinio preparato netoleravimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs šlapimo išsiskyrimas

- 1 Apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą ir pilvo diskomfortą
- 2 Apima hematuriją ir kraują šlapime
- 3 Apima šlapimo pūslės skausmą, šlaplės skausmą, šlapimo pūslės diskomfortą ir šlapimo pūslės dirginimą
- 4 Apima šlapimo nelaikymą ir skubos šlapimo nelaikymą
- 5 Apima nuovargį ir asteniją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Buvo pranešta apie sinkopę (0,6 %) kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią praėjus 4 dienoms po gydymo. Kritimas praradus sąmonę sukėlė sužalojimų, dėl kurių prireikė skubios medicininės pagalbos. Sinkopė išnyko praėjus 3 dienoms po pasireiškimo ir vėlesnio gydymo metu nepasikartojė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ADSTILADRIN perdozavimo atvejų nenustatyta. Įtarus perdozavimą, pacientą reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, taikyti simptominių gydymą ir, prireikus, skirti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai vaistiniai preparatai. Priešvėžinė ląstelių ir genų terapija. ATC kodas – L01XL10.

Veikimo mechanizmas

ADSTILADRIN yra nereplikuojantis, rekombinantinis 5 tipo adenoviruso vektoriaus pagrindu sukurtas genų terapijos vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra žmogaus IFN α 2b transgeno. Vartojant ADSTILADRIN į šlapimo pūslę, viruso dalelės patenka į navikines ląsteles ir urotelį, kurie sudaro šlapimo pūslės spindinį paviršių, todėl šiose ląstelėse vyksta IFN α 2b baltymo raiška. Transdukuotose ląstelėse viruso DNR į genomą neintegruojama. Gydymas nadofarageno firadenoveku parodė priešnavikinį poveikį pelėms, turinčioms šlapimo pūslės (vėžinių ląstelių) ksenotransplantatų.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis žymuo IFN α 2b buvo nustatytas visų I ir II fazės tyrimuose dalyvavusių pacientų šlapime, išskyrus du pacientus, kuriems I fazės tyrime buvo skirta mažiausia dozė (3×10^9 vd/ml). IFN α 2b baltymas šlapime buvo nustatomas iki 12-os paros po dozės vartojimo.

I fazės tyrimo metu daliai pacientų (4 iš 17) buvo nustatytas kiekybiškai įvertinamas IFN α 2b baltymo kiekis serume. Ekspozicijos mastas buvo mažas ir ji buvo trumpalaikė – maksimali ekspozicijos trukmė po dozės vartojimo siekė 96 valandas. II fazės tyrimo metu 12 iš 40 pacientų buvo nustatytas išmatuojamas IFN α 2b baltymo kiekis serume 1-ojo mėnesio 2-ąją dieną, o 2 iš 40 pacientų – iki 12-os dienos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ADSTILADRIN veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami tyrime CS-003 (NCT02773849) – atvirajame, vienos grupės, daugiacentriame, pagrindžiamajame tyrime, kuriame dalyvavo

157 pacientai, sirgę didelio laipsnio (angl. *high-grade*, HG) BCG gydymui atspariu NMIBC. Tyrime dalyvavo 107 pacientai, sergantys karcinoma *in situ* (CIS) su gretutiniais HG Ta arba T1 stadijos navikais arba be jų (CIS ± Ta/T1); 103 iš šių pacientų buvo vertinti veiksmingumo požiūriu.

BCG gydymui atsparus didelės rizikos NMIBC buvo apibrėžiamas kaip išliekanti liga po tinkamo gydymo BCG, ligos atsinaujinimas po pradinės būklės be naviko požymių, pasiektos po tinkamo gydymo BCG, arba T1 stadijos liga po vieno BCG indukcinio gydymo kurso. Tinkamas gydymas BCG buvo apibrėžiamas kaip mažiausiai penkių iš šešių dozių skyrimas pradinio indukcinio gydymo kurso metu ir papildomai bent viena iš šių sąlygų: skirtos mažiausiai dvi iš trijų dozių palaikomojo gydymo metu arba mažiausiai dvi iš šešių dozių antrojo indukcinio gydymo kurso metu. Prieš gydymą visiems pacientams buvo atlikta transuretrinė šlapimo pūslės naviko rezekcija (angl. *transurethral resection of bladder tumour*, TURBT), siekiant pašalinti visą rezekuotiną ligą (Ta ir T1 komponentus). Liekamoji CIS (Tis komponentai), kurios nebuvo galima visiškai rezekuoti, buvo leidžiama. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys už šlapimo pūslės ribų išplitusia (t. y. šlaplės, šlapimtakio ar inkstų geldelės), raumenį infiltruojančia (T2-T4) ar metastazavusia urotelio karcinoma.

Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti visiško atsako (VA) dažnį (apibrėžiamą kaip neigiami cistoskopijos rezultatai, prireikus atliekant TURBT ir (arba) biopsijas, bei neigiami šlapimo citologinio tyrimo rezultatai). Antrinis tikslas buvo įvertinti VA išliekamumą.

Ligos būklė buvo vertinama kas 3 mėnesius atliekant cistoskopiją, citologinį tyrimą ir, esant klinikinių indikacijų, biopsijas. Pacientams, kuriems atsakas išliko 12-ą mėnesį, buvo atliekamos privalomos šlapimo pūslės biopsijos.

Pacientai buvo gydomi ADSTILADRIN (75 ml instiliacija į šlapimo pūslę, kai koncentracija 3×10^{11} viruso dalelių/ml, žr. 4.2 skyrių) kas tris mėnesius 12 mėnesių laikotarpiu, jei nepasireiškė HG recidyvas. Visiems pacientams buvo pasiūlyta tęsti gydymą ADSTILADRIN, jei nepasireiškė HG recidyvas, o jų saugumas buvo stebimas iki 5 metų nuo pirmosios dozės skyrimo, neatsižvelgiant į gydymo tęstinumą.

CIS gydymo veiksmingumo tiriamosios populiacijos (n = 103) charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 71 metai (nuo 44 iki 89 metų), 76,7 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų. 88,3 % pacientų buvo vyrai, o 11,7 % – moterys. Naviko pobūdis tyrimo pradžioje: CIS su T1 (4,9 %), CIS su didelio laipsnio Ta (18,4 %) ir tik CIS (76,7 %). Ankstesnių BCG instiliacijų skaičiaus mediana buvo 12 (nuo 8 iki 18).

Gydant ADSTILADRIN pasiekta pirminė vertinamoji baigtis – visiškas atsakas 3 mėnesį pacientams, sergantiems CIS ± Ta/T1.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Tyrimo CS-003 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo vertinimo rodiklis	ADSTILADRIN (n = 103)
Visiško atsako ^a dažnis 3 mėnesį, % (n)	53,4 % (55)
(95 % PI)	(43,3; 63,3)
Atsako trukmė ^b	-
Mediana, mėnesiai ^c (intervalas)	9,7 (3; 61)
% (n), kai trukmė $\geq$ 12 mėn. ^d	45,5 % (25)

^a VA buvo pasiektas, kai šlapimo citologinio tyrimo rezultatai buvo neigiami, cistoskopijos metu nebuvo matomų pažeidimų ir (arba) šlapimo pūslės biopsijų (jei atliktos) rezultatai buvo neigiami.

^b Remiantis 55 pacientais, kuriems pasiektas visiškas atsakas.

^c Atspindi laikotarpį nuo visiško atsako pasiekimo momento.

^d Nominali vertė veiksmingumo vertinimo vizito metu, skaičiuojant nuo pirmosios ADSTILADRIN instiliacijos.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ADSTILADRIN tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybinius šlapimo pūslės navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

I ir II fazės tyrimuose pacientams, išskyrus 1 iš 40 pacientų II fazės tyrime, aptinkamos sisteminės iš vektoriaus gautos DNR ekspozicijos nenustatyta.

Vektoriui specifinė DNR buvo aptikta daugumos I fazės tyrimo pacientų ir visų II fazės tyrimo pacientų šlapime. Jos buvimas koreliavo su dozės dydžiu. I fazės tyrime vektoriui specifinė DNR išliko mažiausiai 14 dienų, o II fazės tyrime – mažiausiai 12 dienų. II fazės tyrime 3 iš 23 (13 %) pacientų prieš antrąją dozę buvo aptikta vektoriui specifinės DNR.

Pagalbinė medžiaga Syn3NODA sustiprina veiksmingą adenoviruso patekimą į urotelio ląsteles. Sisteminė Syn3NODA ekspozicija buvo vertinama I fazės tyrimo metu: nustatyta, kad ji yra trumpalaikė, vidutinis pusinės eliminacijos laikas $t_{1/2}$ – 8,4 valandos, o kaupimosi organizme nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su beždžionėmis nustatyta, kad po pirmosios ir antrosios dozių skyrimo į šlapimo pūslę leidžiamas nadofaragenas firadenovekas sukėlė lengvą ar vidutinio sunkumo šlapimo takų uždegimą, įskaitant lėtinį raumeninio dangalo (*tunica muscularis*) uždegimą, opėjimą ir audinių pakitimus (urotelio hiperplaziją ir citoplazmos vakuolizaciją). Po 2 mėnesių atsistatymo laikotarpio po antrosios dozės skyrimo nustatytas dalinis požymių sumažėjimas, o keliems gyvūnams išliko minimalus urotelio uždegimas ir šlapimo pūslės subepitelinė (*lamina propria*) fibrozė.

Nadofarageno firadenoveko kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Nadofarageno firadenoveko toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Suleidus į šlapimo pūslę, pagalbinė medžiaga Syn3NODA pasiskirstė žiurkių patelių kiaušidėse ir gimdoje bei triušių patinų sėklidėse ir priešinėje liaukoje. Suleidus į šlapimo pūslę, nadofaragenas firadenovekas pasiskirstė beždžionių patelių kiaušidėse ir patinų sėklidėse. Atliekant Syn3NODA kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, žiurkių (vartojimo į veną tyrimas, tik Syn3NODA) ar makakų (*cynomolgus* beždžionių, vartojimo į šlapimo pūslę tyrimas) reprodukciniuose audiniuose nebuvo pastebėta su gydymu susijusių makroskopinių ar histopatologinių radinių, kai ekspozicija atitinkamai iki 143 ir 124 kartų (beždžionių patelėms ir patinams) bei 47 ir 57 kartus (žiurkių patelėms ir patinams) viršijo klinikinę sisteminę AUC. Atliekant nadofarageno firadenoveko kartotinių dozių toksiškumo tyrimą, makakų reprodukciniuose audiniuose nenustatyta su gydymu susijusių makroskopinių ar histopatologinių radinių, kai ekspozicija iki 11 kartų viršijo klinikinę sisteminę dozę.

Nustatyta, kad Syn3NODA nėra genotoksiškas tiek *in vitro* tyrimų metu (bakterijų mutageniškumo ir chromosomų aberacijų žmogaus limfocituose tyrimuose), tiek *in vivo* mikrobranduolių tyrimo su žiurkėmis metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropil)-N-(3-lactobionamidopropil)]-cholamidas)
Citrinų rūgštis monohidratas (pH koreguoti) (E 330)
Natrio citratas (pH koreguoti) (E 331)
Polisorbatas 80 (E 433)
Hidroksipropilbetadeksas (E 459)
Natrio divandenilio fosfatas dihidratas (pH koreguoti) (E 339)
Trometamolis (pH koreguoti)
Sacharozė
Magnio chloridas heksahidratas (E 511)
Glicerolis (E 422)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Laikinos neatidarytų flakonų laikymo sąlygos

Vaistinį preparatą galima laikyti $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgiau kaip tris mėnesius, neviršijant ant flakono ir dėžutės nurodyto pradinio tinkamumo laiko.

Laikant $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, reikia pažymėti perkėlimo į $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrą datą. Be to, ant dėžutės reikia užrašyti datą, kada reikia išmesti nesuvartotą vaistinį preparatą. Šios datos turi skirtis trimis mėnesiais, tačiau negali viršyti pradinės tinkamumo laiko pabaigos datos. Ši išmetimo data pakeičia pradinę tinkamumo laiko pabaigos datą.

Pradėjus flakono atitirpinimo procedūrą, ADSTILADRIN galima laikyti:

- šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje iš viso septynias dienas ir
- kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant atitirpinimo laiką;
- pradėjus atitirpinimą, flakonų pakartotinai užšaldyti negalima.

Flakonus galima perkelti iš šaldytuvo į kambario temperatūrą ir atvirkščiai, jeigu neviršijamas bendras leidžiamas laikymo laikas esant kiekvienoms sąlygoms (24 valandos kambario temperatūroje ir 7 dienos šaldytuve, įskaitant atitirpinimo laiką).

Įtraukto iš flakono vaistinio preparato vartojimui tinkamas stabilumas

Jeigu suspensijos negalima suleisti netrukus po įtraukimo, tirpalą galima laikyti švirkštuose iki 6 valandų kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$), apsaugotą nuo šviesos.

Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo būdas užkerta kelią mikrobino užteršimo rizikai, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant.

Nesuvartojus nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Flakonus saugoti nuo šviesos. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje.

Neatidarytų flakonų ir įtraukto iš flakono vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml šlapimo pūslės suspensijos vienadoziame skaidraus I tipo stiklo flakone, užkimštame bromobutilo gumos kamščiu ir užsandarintame sugadinimą parodančiu aliumininio gaubteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra keturi flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

- Išsiliejus bet kokiam ADSTILADRIN kiekiui, jį reikia 30 minučių apdoroti virucidine priemone (pvz., 5 % natrio hipochlorito tirpalu arba vandenilio peroksido dezinfekantu). Ruošimo patalpoje ir paciento palatoje turi būti dezinfekantas, skirtas naudoti išsiliejimo atveju.
- Ruošiant arba vartojant ADSTILADRIN, būtina dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, prijuostę ar apsauginius drabužius).
- Sveikatos priežiūros specialistams, kurių imuninė sistema nusilpusi, kuriems nustatytas imunodeficitas arba nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms negalima ruošti, skirti ar turėti sąlyčio su ADSTILADRIN.

Atitirpinimas ir atitirpinimo laikas

Atitirpinant kambario temperatūroje:

užšaldyti flakonai, išimti iš kartoninio įdėklo, kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) atitirps maždaug per 3-5 valandas (per 8-10 valandų, jei paliekami įdėkle). Flakonus saugoti nuo šviesos, net jeigu jie atitirpinami išėmus iš kartoninio įdėklo.

Atitirpinant šaldytuve:

užšaldyti flakonai, išimti iš kartoninio įdėklo, šaldytuve (iki $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) atitirps maždaug per 4-5 valandas (per 11-13 valandų, jei paliekami įdėkle). Po to atitirpintas ADSTILADRIN, išimtas iš kartoninio įdėklo, iki kambario temperatūros sušyla per maždaug 2 valandas 30 min. (per 6 valandas, jei paliekamas įdėkle).

Flakonų negalima laikyti aukštesnėje temperatūroje.

Visus keturis flakonus reikia patikrinti, ar nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimų. Suspensija yra skaidri arba šiek tiek opalescuojanti, joje gali būti opalescuojančių dalelių. Pastebėjus matomų dalelių arba spalvos pokyčių, jos vartoti negalima. Švelniai sumaišyti. Nekratyti.

Pradėjus atitirpinimo procedūrą ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir (arba) kambario temperatūroje), ant dėžutės reikia pažymėti vaistinio preparato padėjimo į nurodytas laikymo sąlygas ir išėmimo iš jų datą bei laiką. Išimant vaistinį preparatą, ant dėžutės reikia pažymėti likusį laikymo nurodytomis sąlygomis laiką.

Instiliacijai reikalingos priemonės

- Keturi (4) atitirpinti ADSTILADRIN flakonai
- Keturi (4) orui pralaidūs flakono adapteriai (20 mm), tinkami 30R flakonui
- Du (2) standartiniai 50 arba 60 ml polipropileningieji „Luer Lock“ švirkštai arba vienas (1) „Luer lock“ jungties švirkštas, kurio talpa lygi arba didesnė kaip 75 ml (ne daugiau kaip 100 ml)
- Du (2) „Luer lock“ jungties adapteriai
 - Vienas (1) vienkartinis arba laikinas šlaplės kateteris su proksimaline piltuvėlio formos anga, tinkančia „Luer lock“ jungties adapteriui.
 - ADSTILADRIN instiliuoti galima tik naudojant kateterius, pagamintus iš vinilo / PVC (nepadengtus arba padengtus hidrogeliu), raudonos gumos latekso arba silikono. Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais.

Ruošiant preparatą reikia laikytis universalių biologinio pavojaus atsargumo priemonių. Sveikatos priežiūros specialistams, kurių imuninė sistema nusilpusi, kuriems nustatytas imunodeficitas arba nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms negalima ruošti, skirti ar turėti sąlyčio su ADSTILADRIN.

Ruošimas

1. Naudodami aseptinį metodą, nuimkite ADSTILADRIN flakono dangtelį ir, vadovaudamiesi gamintojo instrukcija, uždėkite orui pralaidų flakono adapterį.
2. Prijunkite švirkštą prie flakono adapterio ir įtraukite flakono turinį į švirkštą. Pakartokite 1-2 veiksmus su likusiais trimis (3) flakonais, kol į vieną (1) arba du (2) švirkštus bus įtraukta 75 ml. Tūris švirkštuose nebūtinai turi būti vienodas.
3. Likusį tūrį išmeskite vadovaudamiesi standartinėmis įstaigos darbo procedūromis (žr. skyrių „Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis vaistinio preparato atliekoms tvarkyti“ toliau).
4. ADSTILADRIN suvartokite per 6 valandas nuo įtraukimo į švirkštą.

ADSTILADRIN instiliacija į šlapimo pūslę

- Prieš kiekvieną ADSTILADRIN instiliaciją rekomenduojama skirti premedikaciją anticholinerginiu vaistiniu preparatu.
- Prieš vartojant ADSTILADRIN, jį reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Prieš skirdami ADSTILADRIN pacientui, aseptinėmis sąlygomis į šlapimo pūslę įveskite vieną vienkartinį arba laikiną šlapimo kateterį su proksimaline piltuvėlio formos anga, tinkančia „Luer lock“ jungties adapteriui.
- ADSTILADRIN instiliuoti galima tik naudojant kateterius, pagamintus iš vinilo / PVC (nepadengtus arba padengtus hidrogeliu), raudonos gumos latekso arba silikono. Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais.
- Prieš instiliuojant, kateteriu reikia visiškai ištuštinti paciento šlapimo pūslę. Kateterio neištraukite.
- Prijunkite kateterio adapterio „Luer lock“ jungties galą prie švirkšto su ADSTILADRIN ir įstatykite kateterio adapterio kūginį galą į kateterio piltuvėlio formos angą.
- Kateteriu lėtai instiliuokite 75 ml ADSTILADRIN į šlapimo pūslę, užtikrindami, kad būtų suleistas visas tūris.
- Po instiliacijos kateterį ištraukite.
- Laikykite ADSTILADRIN šlapimo pūslėje 1 valandą. Per šią 1 valandą kas 15 minučių turi keiskite paciento kūno padėtį, t. y., paverskite nuo kairiojo šono ant dešiniojo, ant nugaros ir pilvo, kad vaistinis preparatas kuo geriau padengtų visą šlapimo pūslės paviršių. Jei per šį laiką pacientui pasireikštų šlapimo pūslės spazmai arba pradėtų šlapintis, paciento padėties keitimą galima koreguoti arba nutraukti.
- Praėjus 1 valandai, pašalinkite ADSTILADRIN iš šlapimo pūslės per šlapimo pūslės kateterį arba pacientas gali nusišlapinti ir visiškai ištuštinti pūslę pats.
- Prieš nuleidžiant vandenį tualete šlapimą reikia 15 minučių dezinfekuoti įpilant 2 puodelius virucidinės priemonės (pvz., buitinio baliklio). Nurodykite pacientui tai daryti po kiekvieno šlapinimosi pirmąsias 2 dienas po kiekvienos procedūros.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinės ekspozicijos atveju

Reikia vengti atsitiktinės nadofarageno firadenoveko ekspozicijos, įskaitant sąlytį su oda, akimis ir gleivine.

- Atsitiktinio sąlyčio su oda atveju paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu bent 15 minučių.
- Atsitiktinio sąlyčio su akimis atveju paveiktą vietą reikia kruopščiai skalauti vandeniu bent 15 minučių.
- Atsitiktinai prarijus, reikia nedelsiant išskalauti burną ir gerti daug vandens.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis vaistinio preparato atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir vienkartinės medžiagas, turėjusias sąlytį su ADSTILADRIN, reikia dėti į biologiškai pavojingų atliekų talpykles, kad būtų sunaikintos. Daugkartinio naudojimo įrangą reikia nukenksminti vadovaujantis įstaigos standartinėmis darbo procedūromis, taikomomis biologiškai pavojingoms medžiagoms.

7. REGISTRUOTOJAS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2035/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti ADSTILADRIN veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems BCG gydymui atspariu NMIBC, esant ar nesant papildinių navikų, registruotojas turi pateikti pirminę tebevykdomo III fazės atsitiktinių imčių, daugiacentrio, atvirojo klinikinio tyrimo ABLE-22 ataskaitą, įskaitant nadofarageno firadenoveko monoterapijos 1 grupės duomenis: i) visiško atsako dažnį 3 mėnesį (neįtraukiant pakartotinės indukcijos) ir šio atsako trukmę bei ii) saugumo duomenis.	2029 m. kovo 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusinių dalelių/ml šlapimo pūslės suspensija
nadofaragenas firadenovekas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 20 ml nadofarageno firadenoveko suspensijos, kurios koncentracija yra 3×10^{11} virusinių dalelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: Syn3NODA, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbatai 80, hidroksipropilbetadeksas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, trometamolis, sacharozė, magnio chloridas heksahidratas, glicerolis ir injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Šlapimo pūslės suspensija

4 flakonai x 20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui
Vartoti į šlapimo pūslę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Saugoti nuo šviesos. Flakonus laikyti dėžutėje.

Laikyti žemesnėje kaip $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Toliau galima pažymėti likusį tinkamumo laikotarpį esant skirtingoms laikymo sąlygoms.

Perkėlimo į $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ data: _/ _/ _

Nauja tinkamumo laiko pabaigos data (praėjus trims mėnesiams) $-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$: _/ _/ _

Pradėjus atitirpinimą:

Temp.	Pradžios data ir laikas	Pabaigos data ir laikas	Likęs laikas

Atitirpinus, negalima viršyti bendro leidžiamo laikymo laiko esant kiekvienoms sąlygoms – 7 dienos $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir 24 val. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Negalima užšaldyti pakartotinai

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Nesuvartotą vaistą ir vienkartinės medžiagas, turėjusias sąlytį su ADSTILADRIN, reikia dėti į biologiškai pavojingų atliekų talpykles, kad būtų sunaikintos.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2035/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusinių dalelių/ml šlapimo pūslės suspensija
nadofaragenas firadenovekas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 20 ml nadofarageno firadenoveko suspensijos, kurios koncentracija yra 3×10^{11} virusinių dalelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: Syn3NODA, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, polisorbato 80, hidroksipropilbetadeksas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, trometamolis, sacharozė, magnio chloridas heksahidratas, glicerolis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Šlapimo pūslės suspensija

20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui
Vartoti į šlapimo pūslę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Saugoti nuo šviesos. Flakonus laikyti dėžutėje.

Laikyti žemesnėje kaip –60 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.
Nesuvartotą vaistą ir vienkartinės medžiagas, turėjusias sąlytį su ADSTILADRIN, reikia dėti į biologiškai pavojingų atliekų talpykles, kad būtų sunaikintos.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/26/2035/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADSTILADRIN 3 × 10¹¹ virusinių dalelių/ml šlapimo pūslės suspensija nadofaragenas firadenovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADSTILADRIN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ADSTILADRIN
3. Kaip skiriamas ADSTILADRIN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADSTILADRIN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADSTILADRIN ir kam jis vartojamas

ADSTILADRIN yra genų terapijos produktas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos nadofarageno firadenoveko.

ADSTILADRIN vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu, gydyti. Sergant raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu, vėžinės ląstelės aptinkamos šlapimo pūslės vidų dengiančiame audinyje, tačiau nėra išplitusios į šlapimo pūslės sienelę. Vaistas skiriamas suaugusiems pacientams, kurių vėžys nereagavo į gydymą *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG, tirpalu, vartojamu natūraliai organizmo apsaugai – imuninei sistemai – stimuliuoti gydant šlapimo pūslės vėžį) arba po jo atsinaujino.

ADSTILADRIN veiklioji medžiaga nadofaragenas firadenovekas pagamintas viruso pagrindu, kuris buvo pakeistas taip, kad negalėtų plisti organizme. Virusas į Jūsų šlapimo pūslės paviršiaus ląsteles perneša veikiančią geno kopiją, kurioje pateikiami nurodymai, kaip gaminti interferono-α2b (IFNα2b) baltymą. Tai leidžia šlapimo pūslėje gamintis IFNα2b baltymui, kuris lėtina arba stabdo vėžinių ląstelių augimą, o taip pat padeda stimuliuoti imuninę sistemą, kad ši jas pulėtų.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ADSTILADRIN

ADSTILADRIN Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija nadofaragenui firadenovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra rizika, kad Jūsų vėžys gali pablogėti, jeigu po gydymo šiuo vaistu bus uždelsta visos šlapimo pūslės ar jos dalies pašalinimo operacija.

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant ADSTILADRIN, jeigu:

- Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi arba Jums yra imunodeficitas (Jūsų imuninės sistemos gebėjimas kovoti su infekcijomis yra sumažėjęs). Gydytojas įvertins, ar Jums galima skirti ADSTILADRIN;
- sergate šlapimo takų infekcija. Pasakykite gydytojui, jeigu prieš gydymą ADSTILADRIN arba gydymo metu Jums pasireiškia šlapimo pūslės ar inkstų infekcijos arba uždegimo požymių, įskaitant šiuos:
 - drumstas šlapimas arba kraujas šlapime;
 - skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis;
 - karščiavimas;
 - spaudimas ar spazmai pilvo apačioje ar nugaros srityje;
 - stiprus poreikis dažnai šlapintis, net ir ką tik ištuštinus šlapimo pūslę.

Jeigu gydymo ADSTILADRIN metu Jums bus diagnozuota šlapimo takų infekcija, gydytojas laikinai nutrauks gydymą, kol bus baigtas gydymas antibiotikais ir šlapimo takų infekcija išgydyta.

Jeigu Jums tinka bet kuris iš pirmiau paminėtų punktų (arba dėl to nesate tikri), prieš Jums skiriant ADSTILADRIN pasitarkite su gydytoju.

Po ADSTILADRIN skyrimo:

- pirmąsias 2 dienas po ADSTILADRIN skyrimo prieš šlapindamiesi į unitazą turite įpilti du puodelius buitinio baliklio (pvz., 5 % natrio hipochlorito tirpalo). Pasišlapinę palaukite 15 minučių prieš nuleisdami vandenį. Po naudojimosi tualetu būtinai nusiplaukite rankas. Tai susiję su teorine rizika, kad ADSTILADRIN veiklioji medžiaga gali laikinai išsiskirti su Jūsų šlapimu;
- negalite būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donorais.

Vaikams ir paaugliams

ADSTILADRIN vartojimas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes ši liga pasireiškia tik suaugusiesiems.

Kiti vaistai ir ADSTILADRIN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant ADSTILADRIN pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

ADSTILADRIN vartoti nerekomenduojama, jeigu esate nėščia arba galinti pastoti moteris, nenaudojanti veiksmingų kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) priemonių. Duomenų apie ADSTILADRIN vartojimą nėštumo metu nėra. Nežinoma, ar ADSTILADRIN saugu vartoti nėštumo metu ir ar jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Jeigu galite pastoti, gydymo ADSTILADRIN metu ir 6 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingas (dvigubas, t. y. du vienu metu naudojamus kontracepcijos metodus, paprastai barjerinį metodą, pvz., prezervatyvus, kartu su hormoniniais kontraceptikais) kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) priemones. Prieš skirdamas ADSTILADRIN gydytojas patikrins, ar nesate nėščia.

Žindymas

Nežinoma, ar ADSTILADRIN patenka į gydomų moterų pieną. Gydytojas nuspręs, ar gydymo ADSTILADRIN metu turėtumėte tęsti žindymą.

Vyrai

Gydymo ADSTILADRIN metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės turite naudoti veiksmingą barjerinį kontracepcijos metodą. Be to, gydymo ADSTILADRIN metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės negalite būti spermos donoru.

Partneriai

Gydymo ADSTILADRIN metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės partneriai privalo vengti sąlyčio su sperma. Tai būtina siekiant apsaugoti Jūsų partnerį nuo sąlyčio su virusu.

Jeigu Jūsų partnerė yra galinti pastoti moteris, ji Jūsų gydymo ADSTILADRIN metu ir 6 mėnesius po paskutinės dozės turi naudoti veiksmingas (dvigubas) kontracepcijos priemones. Tai būtina siekiant išvengti teorinės rizikos, kad vaisiaus ląstelės turės sąlytį su virusu.

Pasitarkite su gydytoju, kurie kontracepcijos metodai Jums yra tinkami.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad ADSTILADRIN turės poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

ADSTILADRIN sudėtyje yra polisorbato 80

ADSTILADRIN sudėtyje yra pagalbinės medžiagos, vadinamos polisorbatu 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip skiriamas ADSTILADRIN

Gydymą ADSTILADRIN prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu.

Gydymas ADSTILADRIN skiriamas 3×10^{11} virusinių dalelių/ml doze, suleidžiant į Jūsų šlapimo pūslę 75 ml tūrį. Gydymas Jums bus skiriamas kas tris mėnesius, kol jis bus veiksmingas arba kol jį toleruosite.

Prieš Jums skiriant ADSTILADRIN

Prieš Jums paskirdamas ADSTILADRIN, gydytojas gali paskirti kitą vaistą (dar vadinamą anticholinerginiu vaistu). Šis vaistas skiriamas siekiant sumažinti galimą šlapimo pūslės dirginimą ir padėti Jums išvengti šlapinimosi gydymo ADSTILADRIN metu. Vartokite šį vaistą taip, kaip nurodė gydytojas.

Kaip skiriamas ADSTILADRIN

- Į šlapimo pūslę bus įvestas šlapimo kateteris (lankstus vamzdelis) šlapimo pūslei ištuštinti.
- Per šlapimo kateterį į pūslę bus lėtai suleistas ADSTILADRIN; suleidus visą vaisto dozę, kateteris bus ištrauktas.
- ADSTILADRIN pūslėje bus paliktas 1 valandą, gydytojas gali paprašyti Jūsų keisti kūno padėtį: verstis nuo kairiojo šono ant dešiniojo ir nuo nugaros ant pilvo. Taip užtikrinama, kad ADSTILADRIN pasiektų visą šlapimo pūslės paviršių.
- Jeigu procedūros metu pasireikštų pūslės spazmai ar pradėtumėte šlapintis, gydytojas gali paprašyti Jūsų pakeisti kūno padėtį.
- Praėjus 1 valandai, gydytojas ištuštins Jūsų šlapimo pūslę šlapimo kateteriu arba gali Jūsų paprašyti nusišlapinti.

Ką daryti Jums skyrus per didelę ADSTILADRIN dozę?

Šį vaistą Jums skiria gydytojas, todėl mažai tikėtina, kad bus skirta per didelė dozė. Jei taip nutiktų, gydytojas prireikus gydys pasireiškusius simptomus.

Jeigu praleidote ADSTILADRIN skyrimo vizitą

- Nedelsdami susisiekiate su gydytoju ir susitarkite dėl naujo vizito.
- Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės.

Nustojus vartoti ADSTILADRIN

Nutraukus gydymą, vaisto poveikis gali išnykti. Nenutraukite gydymo ADSTILADRIN, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant ADSTILADRIN gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Klinikinio tyrimo metu buvo pranešta apie sunkų šalutinį poveikį apalpimą (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Jeigu alpstate (prarandate sąmonę), nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skysčio nuotėkis iš vaisto suleidimo vietos (įlašavimo vietos išskyros)
- Nuovargio pojūtis (nuovargis)
- Karščiavimas (pireksija)
- Šaltkrėtis
- Nevalingas šlapimo pūslės raumens susitraukimas (šlapimo pūslės spazmai)
- Staigus noras šlapintis (skubumas šlapintis)
- Kraujas šlapime (hematurija)
- Skausmingas šlapinimasis (dizurija)
- Organų, kuriuose kaupiasi ir kuriais šalinamas šlapimas, skausmas (apatinių šlapimo takų skausmas)
- Neįprastai dažnas šlapinimasis (polakiurija)
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas
- Galvos skausmas
- Organų, kuriuose kaupiasi ir kuriais šalinamas šlapimas, infekcija (šlapimo takų infekcija)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skausmas
- Į gripą panaši liga
- Bloga savijauta (negalavimas)
- Vaistų netoleravimas
- Negebėjimas sulaikyti šlapimo (šlapimo nelaikymas)
- Poreikis šlapintis naktį (nikturija)
- Negalėjimas visiškai ištuštinti šlapimo pūslės (šlapimo susilaikymas)
- Kraujavimas iš organų, kuriuose kaupiasi ir kuriais šalinamas šlapimas (kraujavimas iš šlapimo takų)
- Nenormalus šlapimo kvapas
- Šlapimo pūslės uždegimas, galintis sukelti skausmą ir diskomfortą šlapinantis (neinfekcinis cistitas)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Vėmimas
- Skubus poreikis tuštinti (skubumas tuštinti)
- Skrandžio ir žarnyno (virškinimo trakto) skausmas
- Galvos svaigimas

- Alpimas (sinkopė)
- Tirpimo, dilgčiojimo, „skruzdžių bėgiojimo“ pojūčiai (parestezija)
- Raumenų skausmas (mialgija)
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Skausmas pirštuose, kojų pirštuose, pėdose, plaštakose (skausmas galūnėje)
- Raumenų silpnumas
- Raumenų, kaulų ir sąnarių (skeleto ir raumenų) sustingimas
- Naktinis prakaitavimas
- Gausus prakaitavimas (hiperhidrozė)
- Alerginis odos uždegimas (alerginis dermatitas)
- Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija)
- Karščio pylimas
- Gausus šlapinimasis (padidėjęs šlapimo išsiskyrimas)
- Sumažėjęs apetitas
- Sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių komponentų) kiekis kraujyje (trombocitopenija)
- Sumažėjęs neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių, kovojančių su infekcija) kiekis (neutropenija)
- Neramumo pojūtis
- Diskomfortas išorinių lytinių organų ir makšties srityje

Jeigu pasireiškė kitas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADSTILADRIN

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams, kurie ruoš ir skirs vaistą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonus saugoti nuo šviesos. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje.

Prieš pradėdant flakono atitirpinimo procedūrą

- Laikyti žemesnėje kaip $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.
- Galima laikyti $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgesnį kaip trijų mėnesių laikotarpį. Laikant $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, reikia pažymėti perkėlimo į $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrą datą. Be to, ant dėžutės reikia užrašyti datą, kada reikia išmesti nesuvartotą vaistinį preparatą. Šios datos turi skirtis trimis mėnesiais, tačiau negali viršyti pradinės tinkamumo laiko pabaigos datos. Ši išmetimo data pakeičia pradinę tinkamumo laiko pabaigos datą.

Nuo flakono atitirpinimo procedūros pradžios

- laikyti šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje iš viso 7 dienas (įskaitant atitirpinimo laiką) ir (arba)
- laikyti kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas (įskaitant atitirpinimo laiką).

Įtraukto iš flakono vaistinio preparato vartojimui tinkamas stabilumas

Jeigu suspensijos negalima suleisti netrukus po įtraukimo, tirpalą galima laikyti švirkštuose iki 6 valandų kambario temperatūroje (20 °C-25 °C), apsaugotą nuo šviesos.

Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo būdas užkerta kelią mikrobino užteršimo rizikai, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

Išsamesnė atitirpinimo informacija pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje, skirtame sveikatos priežiūros specialistams.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Vienkartines medžiagas, turėjusias sąlytį su ADSTILADRIN, reikia dėti į biologiškai pavojingų atliekų talpykles, kad būtų sunaikintos. Daugkartinio naudojimo įrangą galima nukenksminti vadovaujantis įstaigos standartinėmis darbo procedūromis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADSTILADRIN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nadofaragenas firdenovekas. Kiekviename flakone yra 20 ml suspensijos, kurios koncentracija yra 3×10^{11} virusinių dalelių/ml.
- Kitos pagalbinės medžiagos yra Syn3NODA, citrinų rūgštis monohidratas (pH koreguoti) (E 330), natrio citratas (pH koreguoti) (E 331), polisorbatas 80 (E 433) (žr. 2 skyrių „ADSTILADRIN sudėtyje yra polisorbato 80“), hidroksipropilbetadeksas (E 459), natrio divandenilio fosfatas dihidratas (pH koreguoti) (E 339), trometamolis (pH koreguoti), sacharozė, magnio chloridas heksahidratas (E 511), glicerolis (E 422) ir injekcinis vanduo.

ADSTILADRIN išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADSTILADRIN yra šlapimo pūslės suspensija. Atitirpintas ADSTILADRIN yra opalescuojanti, bespalvė suspensija.

Flakonai yra vienkartiniai, pagaminti iš skaidraus I tipo stiklo, užkimšti bromobutilo gumos kamščiu ir užsandarinti sugadinimą parodančiu gaubteliu.

ADSTILADRIN tiekiamas dėžutėje, kurioje yra keturi (4) 20 ml vienkartiniai flakonai.

Registruotojas

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danija

Gamintojas

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Suomija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

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
Tālr: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: Prieš vartojimą perskaitykite preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Imuninės sistemos sutrikimų turintys, imunodeficitu sergantys sveikatos priežiūros specialistai ir nėščios sveikatos priežiūros specialistės

Sveikatos priežiūros specialistams, kurių imuninė sistema nusilpusi, kuriems nustatytas imunodeficitas arba nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms negalima ruošti, skirti ar turėti sąlyčio su ADSTILADRIN dėl teorinės adenovirusų sukeltos infekcijos rizikos.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

- Išsiliejus bet kokiam ADSTILADRIN kiekiui, jį reikia 30 minučių apdoroti virucidine priemone (pvz., 5 % natrio hipochloritu arba vandenilio peroksido dezinfekantu). Ruošimo patalpoje ir paciento palatoje turi būti dezinfekantas, skirtas naudoti išsiliejimo atveju.
- Ruošiant arba vartojant ADSTILADRIN, būtina dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, prijuostę ar apsauginius drabužius).

Atitirpinimas ir atitirpinimo laikas

Atitirpinant kambario temperatūroje:

Užšaldyti ADSTILADRIN flakonai, išimti iš kartoninio įdėklo, kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) atitirps maždaug per 3-5 valandas (per 8-10 valandų, jei paliekami įdėkle). Flakonus saugoti nuo šviesos, net jeigu jie atitirpinami išėmus iš kartoninio įdėklo.

Atitirpinant šaldytuve:

Užšaldyti ADSTILADRIN flakonai, išimti iš kartoninio įdėklo, šaldytuve (2 °C-8 °C) atitirps maždaug per 4-5 valandas (per 11-13 valandų, jei paliekami įdėkle). Po to atitirpintas ADSTILADRIN, išimtas iš kartoninio įdėklo, iki kambario temperatūros sušyla per maždaug 2 valandas 30 min. (per 6 valandas, jei paliekamas įdėkle).

Flakonų negalima laikyti aukštesnėje temperatūroje.

Visus keturis flakonus reikia patikrinti, ar nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimų. Suspensija yra skaidri arba šiek tiek opalescuojanti, joje gali būti opalescuojančių dalelių. Pastebėjus matomų dalelių arba spalvos pokyčių, jos vartoti negalima. Švelniai sumaišyti. Nekratyti.

Pradėjus atitirpinimo procedūrą (2 °C-8 °C temperatūroje ir (arba) kambario temperatūroje), ant dėžutės reikia pažymėti vaistinio preparato padėjimo į nurodytas laikymo sąlygas ir išėmimo iš jų datą bei laiką. Išimant vaistinį preparatą, ant dėžutės reikia pažymėti likusį laikymo nurodytomis sąlygomis laiką.

Instiliacijai reikalingos priemonės

- Keturi (4) atitirpinti ADSTILADRIN flakonai
- Keturi (4) orui pralaidūs flakono adapteriai (20 mm), tinkami 30R flakonui
- Du (2) standartiniai 50 arba 60 ml polipropileningi „Luer Lock“ švirkštai arba vienas (1) „Luer lock“ jungties švirkštas, kurio talpa lygi arba didesnė kaip 75 ml (ne daugiau kaip 100 ml)
- Du (2) „Luer lock“ jungties adapteriai
 - Vienas (1) vienkartinis arba laikinas šlaplės kateteris su proksimaline piltuvėlio formos anga, tinkančia „Luer lock“ jungties adapteriui.
 - ADSTILADRIN instiliuoti galima tik naudojant kateterius, pagamintus iš vinilo / PVC (nepadengtus arba padengtus hidrogeliu), raudonos gumos latekso arba silikono. Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais.

Ruošimas

1. Naudodami aseptinį metodą, nuimkite ADSTILADRIN flakono dangtelį ir, vadovaudamiesi gamintojo instrukcija, uždėkite orui pralaidų flakono adapterį.
2. Prijunkite švirkštą prie flakono adapterio ir įtraukite flakono turinį į švirkštą. Pakartokite 1-2 veiksmus su likusiais trimis (3) flakonais, kol į vieną (1) arba du (2) švirkštus bus įtraukta 75 ml. Tūris švirkštuose nebūtinai turi būti vienodas.
3. Visą likusį tūrį išmeskite laikydamiesi visuotinių atsargumo priemonių.
4. ADSTILADRIN suvartokite per 6 valandas nuo įtraukimo į švirkštą.

ADSTILADRIN instiliacija į šlapimo pūslę

- Prieš kiekvieną ADSTILADRIN instiliaciją rekomenduojama skirti premedikaciją anticholinerginiu vaistiniu preparatu.

- Prieš vartojant ADSTILADRIN, jį reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Prieš skiriant ADSTILADRIN pacientui, reikia įvesti vieną vienkartinį arba laikiną šlapimo kateterį su proksimaline piltuvėlio formos anga, tinkančia „Luer lock“ jungties adapteriui.
- ADSTILADRIN instiliuoti galima tik naudojant kateterius, pagamintus iš vinilo / PVC (nepadengtus arba padengtus hidrogeliu), raudonos gumos latekso arba silikono. Negalima naudoti kateterių, padengtų arba impregnuotų sidabru ar antibiotikais.
- Prieš instiliuojant ADSTILADRIN, kateteriu reikia visiškai ištuštinti paciento šlapimo pūslę. Kateterio neištraukite.
- Prijunkite kateterio adapterio „Luer lock“ jungties galą prie švirkšto su ADSTILADRIN ir įstatykite kateterio adapterio kūginį galą į kateterio piltuvėlio formos angą.
- Kateteriu lėtai instiliuokite 75 ml ADSTILADRIN į šlapimo pūslę, užtikrindami, kad būtų suleistas visas tūris.
- Po instiliacijos kateterį reikia ištraukti.
- ADSTILADRIN reikia laikyti šlapimo pūslėje 1 valandą. Per šią 1 valandą pacientas kas 15 minučių turi keisti kūno padėtį, t. y., verstis nuo kairiojo šono ant dešiniojo, ant nugaros ir pilvo, kad vaistinis preparatas kuo geriau padengtų visą šlapimo pūslės paviršių. Jei per šį laiką pacientui pasireikštų šlapimo pūslės spazmai arba pradėtų šlapintis, paciento padėties keitimą galima koreguoti arba nutraukti.
- Praėjus 1 valandai, pašalinkite ADSTILADRIN iš šlapimo pūslės įprastinio jos ištuštinimo metu arba pacientas gali nusišlapinti ir visiškai ištuštinti pūslę pats.
- Pirmąsias 2 dienas po kiekvienos procedūros prieš nuleidžiant vandenį tualete šlapimas turi būti 15 minučių dezinfekuojamas įpilant du puodelius virucidinės priemonės.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinės ekspozicijos atveju

Reikia vengti atsitiktinės nadofarageno firadenoveko ekspozicijos, įskaitant sąlytį su oda, akimis ir gleivine.

- Atsitiktinio sąlyčio su oda atveju paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu bent 15 minučių.
- Atsitiktinio sąlyčio su akimis atveju paveiktą vietą reikia kruopščiai skalauti vandeniu bent 15 minučių.
- Atsitiktinai prarijus, reikia nedelsiant išskalauti burną ir gerti daug vandens.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis vaistinio preparato atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir vienkartinės medžiagas, turėjusias sąlytį su ADSTILADRIN, reikia dėti į biologiškai pavojingų atliekų talpykles, kad būtų sunaikintos. Daugkartinio naudojimo įrangą reikia nukenksminti vadovaujantis įstaigos standartinėmis darbo procedūromis, taikomomis biologiškai pavojingoms medžiagoms.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.