

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADSTILADRIN 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml suspensija intravezikālai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Nadofaragēna firadenoveks (*nadofaragene firadenovec*) ir gēnu terapijas zāles, kas piegādā gēnu cilvēka interferona $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) proteīna ekspresijai urīnpūšļa šūnās. Tas ir nereplicējošs rekombinants 5. tipa adenovīrusa vektors, kas satur IFN $\alpha 2b$ transgēna cDNS citomegalovīrusa tūlītēja- agrīnā promotora kontrolē.

Nadofaragēna firadenoveks tiek ražots cilvēka embrija nieru šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs flakons satur 20 ml nadofaragēna firadenoveka suspensijas ar koncentrāciju 3×10^{11} vīrusa daļiņas (vd)/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 9,6 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija intravezikālai lietošanai.

Opalescējoša, bezkrāsaina suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ADSTILADRIN monoterapijas veidā ir indicēts muskuļos neinvazīva urīnpūšļa vēža (*non-muscle invasive bladder cancer* — NMIBC) ar karcinomu *in situ* (*carcinoma in situ* — CIS) un papildāriem audzējiem vai bez tiem ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāievada klīniskajos centros ārsta, kuram ir pieredze NMIBC pacientu ārstēšanā, uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā ADSTILADRIN deva ir 75 ml koncentrācijā 3×10^{11} vīrusa daļiņas (vd)/ml, ko ievada intravezikālas instilācijas veidā ik pēc trim (3) mēnešiem.

Maksimālais ārstēšanas ilgums jānosaka, pamatojoties uz individuālā pacienta klīnisko atbildes reakciju un panesību. Atbildes reakcija jāizvērtē pirms katras instilācijas, un zāļu lietošana jāpārtrauc, ja attīstās augstas pakāpes (*high-grade* — HG) recidīvs vai nepieņemama toksicitāte.

Premedikācija ar antiholīnērgisku līdzekli

Pirms katras instilācijas ieteicama premedikācija ar vienu devu antiholīnērgiska līdzekļa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem vecumā no 65 gadiem deva nav jāpielāgo.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

ADSTILADRIN drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pierādīta. Šiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

ADSTILADRIN nav piemērots lietošanai pediatriskajiem pacientiem, kuriem ir NMIBC ar CIS un papildāriem audzējiem vai bez tiem, bet kuriem nav atbildes reakcijas uz BCG.

Lietošanas veids

ADSTILADRIN ir paredzēts tikai intravezikālai instilācijai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Pirms ievadīšanas ADSTILADRIN ir jāatkausē un jāsagatavo intravezikālai instilācijai. Norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Intravezikāla instilācija

- Aseptiskos apstākļos urīnpūslī jāievieto taisns jeb izņemamais urīnpūšļa katetrs ar proksimālu piltuvveida atveri, kurā tiks ievietots *Luer lock* adapteris. ADSTILADRIN instilācijai jāizmanto tikai katetri, kas izgatavoti no vinila/PVH (ar hidroģēla pārklājumu vai bez tā), sarkanā kaučuka lateksa vai silikona. Nelietot katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos.
- Pirms instilācijas jāizmanto katetrs, lai pilnībā iztukšotu urīnpūsli. Katetru nedrīkst izņemt, tam jāpaliek ievietotam zāļu instilācijas laikā.
- Katetra adaptera *Luer lock* gals ir jāpievieno šļircei ar ADSTILADRIN un jāievieto adaptera koniskais gals katetra piltuvveida atverē.
- Lēnām jāievada 75 ml ADSTILADRIN urīnpūslī caur katetru, pārliedzinoties, ka tiek ievadīts viss tilpums.
- Pēc instilācijas katetrs ir jāizņem.
- ADSTILADRIN jāatrodas urīnpūslī 1 stundu. Kamēr zāles 1 stundu atrodas urīnpūslī, pacienta stāvoklis ir jāmaina, pacients ir jāpārvieta no kreisā uz labo sānu, jāpagriež uz muguras un uz vēdera, lai maksimāli palielinātu saskari ar urīnpūšļa virsmu. Pacienta stāvoklis jāmaina aptuveni ik pēc 15 minūtēm. Ja, laikā, kamēr zāles atrodas urīnpūslī, pacientam rodas urīnpūšļa krampji, vai priekšlaicīgi sākas urīna noplūde, pacienta stāvokli var pielāgot stāvokļa maiņu var pārtraukt.
- Pēc 1 stundas ADSTILADRIN no urīnpūšļa ir jāizvada, izmantojot urīnpūšļa katetru, vai arī pacients var patstāvīgi izvadīt urīnu, pilnībā iztukšojot urīnpūsli.

- Pirms tualetes noskalošanas izvadītais urīns ir jādezinficē 15 minūtes, izmantojot 2 tases virucīda līdzekļa (piemēram, sadzīves balinātāju). Pacientam ir jānorāda, ka tas jādara pēc katras urīna izvadīšanas pirmās 2 dienas pēc katras zāļu ievadīšanas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Muskuļos invazīva un metastātiska urīnpūšļa vēža attīstības risks atliekot cistektomiju

Cistektomijas atlikšana pacientiem ar CIS un papildāriem audzējiem vai bez tiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz BCG, var izraisīt muskuļos invazīva vai metastātiska urīnpūšļa vēža attīstību.

No 107 pacientiem ar CIS, kuri pētījumā CS-003 tika ārstēti ar ADSTILADRIN, 7,5% (n=8) novēroja slimības progresēšanu līdz muskuļos invazīvam (pT2 vai augstākas pakāpes) urīnpūšļa vēzim ar/bez metastāzēm limfmezglos (pN+). Četriem pacientiem slimības progresēšanu novēroja ārstēšanas laikā pie pirmā recidīva gadījumā, un laika mediāna no pirmās devas līdz slimības progresēšanai bija 686 dienas (diapazons: 76–1178). Atlikušajiem četriem pacientiem atklāja progresēšanu cistektomijas laikā, un laika mediāna no persistējošas CIS vai tās recidīva līdz cistektomijai bija 235 dienas (diapazons: 64–335).

Ja pacientiem ar CIS, kuri kvalificējas cistektomijai, nav pilnīgas atbildes reakcijas uz ārstēšanu pēc 3 mēnešiem vai rodas CIS recidīvs, jāapsver cistektomija. Muskuļos invazīva vai metastātiska urīnpūšļa vēža attīstības risks paaugstinās līdz ar cistektomijas atlikšanas ilgumu, ja pacientam ir persistējoša CIS.

Urīnceļu infekcija

Urīnceļu infekcija ir jāizslēdz pirms katras instilācijas urīnpūslī (urīnpūšļa gļotādas iekaisums var paaugstināt ADSTILADRIN izplatīšanās risku asinīs). Ja terapijas laikā tiek diagnosticēta urīnceļu infekcija, ārstēšana jāpārtrauc līdz brīdim, kad pacientam nav simptomu un antibiotiku terapija ir pabeigta.

Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību

Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību, nedrīkst sagatavot, ievadīt vai nonākt saskarē ar ADSTILADRIN, jo teorētiski pastāv adenovīrusa izraisītas infekcijas risks (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pacienti ar nomāktu imūno sistēmu

Pacienti ar nomāktu imūno sistēmu, tai skaitā tie, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, nedrīkst nonākt saskarē ar ADSTILADRIN, jo teorētiski pastāv adenovīrusu infekcijas risks.

Vektora izdalīšanās

Pacientiem jānorāda, ka tualetes podā pirms urinēšanas jāpievieno divas tases virucīda līdzekļa (piemēram, sadzīves balinātāju ar 5% nātrija hipohlorītu) un jānogaida 15 minūtes pirms tualetes

noskalošanas. Tas jādara pirmās 2 dienas pēc katras zāļu ievadīšanas. Pacienti jānorāda, ka pēc tualetes apmeklējuma jāmazgā rokas.

Urīnceļu bojājumi un piesārņojums

Tā kā zāles tiek ievadītas intravezikāli, jāievēro piesardzība, lai netraumētu urīnceļus un neievadītu urīnceļu sistēmā piesārņotājus.

Kontracepcijas pasākumi vīriešiem un sievietēm

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir sieviešu dzimuma partneres reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto barjeras kontracepcijas metode, lai nepakļautu partneri vīrusa iedarbībai (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva (dubulta) kontracepcijas metode, lai nepakļautu augļa šūnas vīrusa iedarbības teorētiskam riskam (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar ADSTILADRIN, nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai.

Premedikācija ar antiholīnērgisku līdzekli

Pirms katras instilācijas ieteicama premedikācija ar vienu devu antiholīnērgiska līdzekļa (ja nav kontraindikāciju), lai mazinātu iespējamo urīnpūšļa kairinājumu un novērstu priekšlaicīgu urīna noplūdi no urīnpūšļa.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

ADSTILADRIN satur polisorbātu 80, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms ārstēšanas ar ADSTILADRIN uzsākšanas pacientēm reproduktīvā vecumā ir jāpārbauda grūtniecības statuss.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva (divkārtīga) kontracepcijas metode.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir sieviešu dzimuma partneres reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jālieto barjeras kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par nadofaragēna firadenoveka lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). ADSTILADRIN nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nadofaragēna firadenoveku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nadofaragēna firadenoveks izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ADSTILADRIN, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par nadofaragēna firadenoveka iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami, un neklīniskie pētījumi nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADSTILADRIN neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija ar intravezikālu instilācijas procedūru saistīti apakšējo urīnceļu simptomi un pazīmes: izdalījumi instilācijas vietā (33,1%), urīnpūšļa spazma (19,7%), neatliekama urinēšana (18,5%), hematūrija (16,6%), dizūrija (15,9%), urīnceļu infekcija (14,6%), sāpes apakšējos urīnceļos (10,8%) un polakiūrija (9,6%). Turklāt bieži tika ziņots arī par citām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, nogurumu (23,6%), pireksiju (15,9%), drebuļiem (15,3%), galvassāpēm (15,3%) un caureju (10,8%).

Visbiežākās smagās nevēlamās blakusparādības (NCI CTCAE pakāpe ≥ 3) bija neatliekama urinēšana (1,3%), sinkope (0,6%), hipertensija (0,6%), urīnpūšļa spazmas (0,6%) un urīna nesaturēšana (0,6%).

Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija sinkope (0,6%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca 1,3% gadījumu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija izdalījumi instilācijas vietā (0,6%) un urīnpūšļa spazma (0,6%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ devu ievadīšanu pārtrauca 34,4% gadījumu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta devas ievadīšana, bija izdalījumi instilācijas vietā (24,2%), neatliekama urinēšana (8,3%), urīnpūšļa spazma (8,3%) un urīna nesaturēšana (2,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Galvenajā, vienas grupas pētījumā CS-003 157 pacientiem tika ievadīts ADSTILADRIN. 1. tabulā ir uzskaitītas pacientiem ar NMIBC, kuriem nebija atbildes reakcijas uz BCG, konstatētās nevēlamās blakusparādības. Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums pamatojas uz visu cēloņu izraisītām nevēlamajām blakusparādībām, kas konstatētas 157 pacientiem, kuri tika pakļauti nadofaragēna firadenoveka iedarbībai klīniskajā pētījumā CS-003 ar ārstēšanas ilguma mediānu 3,4 mēneši. Klīniskajā pētījumā CS-003 nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz visu cēloņu izraisītu nevēlamo blakusparādību biežumu, kur daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis lietotās zāles, piemēram, slimība, instilācijas procedūra, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti

(< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija Neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Sinkope Reibonis Parestēzija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija Karstuma vilnis
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja Sāpes vēderā ¹
	Bieži	Slikta dūša Vemšana Neatliekama defekācijas vajadzība Gastrointestinālas sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Svīšana naktīs Hiperhidroze Alerģisks dermatīts
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija Artralģija Sāpes ekstremitātē Muskuļu vājums Muskuloskeletāls stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Urīnpūšļa spazma Neatliekama urinēšana Hematūrija ² Dizūrija Sāpes apakšējos urīnceļos ³ Polakiūrija
	Bieži	Urīna nesaturēšana ⁴ Niktūrija Urīna aizture Urīnceļu asiņošana Anomāla urīna smaka Neinfekciozs cistīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Vulvovagināls diskomforts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Izdalījumi instilācijas vietā Nogurums ⁵ Pireksija Drebuļi
	Bieži	Sāpes Gripai līdzīga slimība Savārgums Zāļu nepanesība

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Izmeklējumi	Bieži	Palielināts urīna daudzums

1 Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā un diskomfortu vēderā.

2 Ietver hematūriju un asiņu klātbūtni urīnā.

3 Ietver sāpes urīnpūslī, sāpes urīnizvadkanālā, diskomfortu urīnpūslī un urīnpūšļa kairinājumu.

4 Ietver urīna nesaturēšanu un pēkšņu urīna nesaturēšanu.

5 Ietver nogurumu un astēniju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Par sinkopi (0,6%), kā nevēlamo blakusparādību, tika ziņots 4 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Kritiens, kas radies samaņas zuduma dēļ, izraisīja traumas, kuru dēļ bija nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība. Sinkope izzuda 3 dienas pēc tās sākuma un neatkārtojās turpmākās ārstēšanas laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav pieredzes par ADSTILADRIN pārdozēšanu. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, jānozīmē simptomātiska ārstēšana un, ja nepieciešams, atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, pretaudzēju šūnu un gēnu terapijas līdzekļi. ATĶ kods: L01XL10.

Darbības mehānisms

ADSTILADRIN ir gēnu terapija, kuras pamatā ir nereplicējošs rekombinants 5. tipa adenovīrusa vektors, kas satur cilvēka IFN α 2b transgēnu. Pēc ADSTILADRIN intravezikālas ievadīšanas vīrusa daļiņas iekļūst audzēja šūnās un urotēlijā, kas veido urīnpūšļa iekšējo virsmu, un šīs šūnas sāk ekspressēt IFN α 2b proteīnu. Transducētajās šūnās nenotiek vīrusa DNS integrēšanās genomā. Ārstēšana ar nadofaragēna firdenoveku ir uzrādījusi pretvēža iedarbību pelēm ar urīnpūšļa (vēža šūnu) ksenotransplantātiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Farmakodinamiskais marķieris IFN α 2b tika atklāts urīnā visiem pacientiem 1. un 2. fāzes pētījumos, izņemot divus pacientus ar zemāko devas līmeni 1. fāzes pētījumā (3×10^9 vd/ml). Urīnā IFN α 2b proteīns tika atklāts līdz 12. dienai pēc devas ievadīšanas.

1. fāzes pētījumā nelielai pacientu daļai (4 no 17) bija kvantitatīvi nosakāma IFN α 2b proteīna koncentrācija serumā. Iedarbība bija zema un pārejoša, maksimālais iedarbības ilgums pēc devas ievadīšanas bija 96 stundas. 2. fāzes pētījumā 12 no 40 pacientiem 1. mēneša 2. dienā un 2 no 40 pacientiem 12. dienā bija izmērāma IFN α 2b proteīna koncentrācija serumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ADSTILADRIN efektivitāte un drošums tika novērtēti pētījumā CS-003 (NCT02773849), atklātā, vienas grupas, daudzcentru, galvenajā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 157 pacienti ar augstas pakāpes (*high-grade* — HG) NMIBC, kuriem nebija atbildes reakcijas uz BCG. Klīniskajā pētījumā tika iekļauti 107 pacienti ar karcinomu *in situ* (*carcinoma in situ* — CIS) ar vai bez vienlaicīgiem HG Ta vai T1 audzējiem (CIS ± Ta/T1), un 103 no šiem pacientiem tika novērtēta efektivitāte.

Augsta riska NMIBC bez atbildes reakcijas uz BCG tika definēta kā persistējoša slimība pēc atbilstošas BCG terapijas, slimības recidīvs pēc audzēja neesamības sākotnējā stāvoklī pēc atbilstošas BCG terapijas vai T1 slimība pēc viena BCG indukcijas kursa. Atbilstoša BCG terapija tika definēta kā vismaz piecu devu ievadīšana sākotnējā indukcijas kursa ietvaros no kopumā sešām devām, kā arī viens no šiem kritērijiem: vismaz divu uzturošās terapijas devu ievadīšana no kopumā trim devām vai vismaz divu devu ievadīšana otrā indukcijas kursa ietvaros no kopumā sešām devām. Pirms ārstēšanas visiem pacientiem bija veikta transuretrāla urīnpūšļa audzēja rezekcija (*transurethral resection of bladder tumour* — TURBT), lai izņemtu visu rezecējamo audzēja daļu (Ta un T1 komponentus). Bija pieļaujama atlieku CIS (Tis komponenti), ko nebija iespējams pilnībā rezecēt. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar ekstravezikālu (t. i., urīnizvadkanāla, urīnvada vai nieru blāzdiņas), muskuļos invazīvu (T2–T4) vai metastātisku uroteliālu karcinomu.

Primārais mērķis bija novērtēt pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response* — CR) rādītāju (definēts kā negatīvs cistoskopijas rezultāts ar TURBT/biopsijām, ja piemērojams, un negatīvs urīna citoloģijas rezultāts). Sekundārais mērķis bija novērtēt CR noturību.

Slimības statuss tika novērtēts ik pēc 3 mēnešiem, veicot cistoskopiju, citoloģiju un biopsijas, ja tas bija klīniski indicēts. Pacientiem, kuriem 12. mēnesī saglabājās atbildes reakcija, tika veiktas obligātas urīnpūšļa biopsijas.

Pacienti saņēma ADSTILADRIN (75 ml intravezikāla instilācija ar 3×10^{11} vīrusa daļiņām/ml, skatīt 4.2. apakšpunktu) ik pēc trim mēnešiem 12 mēnešu periodā, ja netika novērots HG recidīvs. Visiem pacientiem tika piedāvāta iespēja turpināt ārstēšanu ar ADSTILADRIN, ja netika novērots HG recidīvs, un drošums tika novērots 5 gadus pēc pirmās devas ievadīšanas neatkarīgi no tā, vai tika turpināta ārstēšana.

Efektivitātes CIS pētījuma populācijas (n=103) raksturojums: vecuma mediāna 71 gads (diapazons no 44 līdz 89 gadiem), 76,7% pacientu bija vecāki par 65 gadiem. 88,3% pacientu bija vīrieši un 11,7% sievietes. Audzēja veidi pētījuma sākumā bija šādi: CIS ar T1 (4,9%), CIS ar augstas pakāpes Ta (18,4%) un tikai CIS (76,7%). Iepriekšējo BCG instilāciju skaita mediāna bija 12 (diapazons no 8 līdz 18).

ADSTILADRIN sasniedza primāro mērķa kritēriju — pilnīgu atbildes reakciju 3. mēnesī pacientiem ar CIS ± Ta/T1.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā CS-003

Efektivitātes iznākuma rādītājs	ADSTILADRIN (n=103)
Pilnīgas atbildes reakcijas^a rādītājs 3. mēnesī, % (n)	53,4% (55)
(95% TI)	(43,3; 63,3)
Atbildes reakcijas ilgums^b	-
Mēneši, mediāna ^c (diapazons)	9,7 (3; 61)
% (n) ar ilgumu ≥ 12 mēnešiem ^d	45,5% (25)

^a CR tika sasniegta, ja urīna citoloģijas rezultāts bija negatīvs un cistoskopijas laikā nebija vizuālu bojājumu, un/vai urīnpūšļa biopsijas (ja tādas tika veiktas) bija negatīvas.

^b Pamatojas uz 55 pacientiem, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju.

^c Atspoguļo periodu no pilnīgas atbildes reakcijas sasniegšanas.

^d Efektivitātes novērtēšanas vizītes nominālā vērtība no pirmās ADSTILADRIN instilācijas brīža.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ADSTILADRIN visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu urīnpūšļa audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem 1. un 2. fāzes pētījumos nebija ar vektoru saistītās DNS sistēmiskas iedarbības, izņemot 1 no 40 pacientiem 2. fāzes pētījumā.

Ar vektoru saistītā DNS tika atklāta urīnā lielākajai daļai pacientu 1. fāzes pētījumā un visiem pacientiem 2. fāzes pētījumā. DNS klātbūtne bija atkarīga no devas līmeņa. Ar vektoru saistītā DNS saglabājās vismaz 14 dienas 1. fāzes pētījumā un vismaz 12 dienas 2. fāzes pētījumā. 2. fāzes pētījumā pirms otrās devas saņemšanas 3 no 23 (13%) pacienti bija pozitīvi attiecībā uz vektora specifisko DNS.

Palīgviela Syn3NODA veicina adenovīrusa efektīvu iekļūšanu urotēlijā šūnās. 1. fāzes pētījumā tika novērtēta Syn3NODA sistēmiskā iedarbība, un tika atklāts, ka šī iedarbība ir pārejoša, vidējais eliminācijas $t_{1/2}$ bija 8,4 stundas bez aizturēšanās pazīmēm.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem intravezikāli ievadīts nadofaragēna firadenoveks pēc pirmās un otrās devas izraisīja vieglu līdz vidēji smagu urīnceļu iekaisumu, tai skaitā hronisku muskuļu apvalka iekaisumu, čūlas un audu izmaiņas (urotēlijā hiperplāziju un citoplazmas vakuolizāciju). Pēc otrās devas, ievērojot 2 mēnešu atveseļošanās periodu, tika novērota daļēja simptomu izzušana, daži dzīvnieki saglabājoties minimālam urotēlijā iekaisumam un fibrozei urīnpūšļa saistaudu slānī.

Nadofaragēna firadenoveka kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Nadofaragēna firadenoveka reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti. Pēc intravezikālas ievadīšanas palīgviela Syn3NODA izplatījās žurku mātišu olnīcās un dzemdē, kā arī trušu tēviņu sēkliniekos un prostatā. Pēc intravezikālas ievadīšanas nadofaragēna firadenoveks izplatījās pērtiķu mātišu olnīcās un pērtiķu tēviņu sēkliniekos. Syn3NODA atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurku (i.v. ievadīšanas pētījumā, tikai Syn3NODA) un makaka pērtiķu (intravezikālās ievadīšanas pētījumā) reproduktīvajos audos nebija ar ārstēšanu saistītas makroskopiskas vai histopatoloģiskas atrades, ja iedarbība 143 un 124 reizes (attiecīgi pērtiķu mātītēm un tēviņiem) un 47 un 57 reizes (attiecīgi žurku mātītēm un žurku tēviņiem) pārsniedza klīnisko sistēmisko AUC. Nadofaragēna firadenoveka atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, lietojot devu, kas 11 reizes pārsniedza klīnisko sistēmisko devu, makaka pērtiķu reproduktīvajos audos nebija ar ārstēšanu saistītas makroskopiskas vai histopatoloģiskas atrades.

Ir pierādīts, ka Syn3NODA nav genotoksisks gan *in vitro* testos (baktēriju mutagenitātes un hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos), gan *in vivo* žurku mikro kodolu pētījumā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Syn3NODA ([N-(3-holamidopropil)-N-(3-laktobionamidopropil)]-holamīds)

Citronskābes monohidrāts (pH pielāgošanai) (E 330)

Nātrija citrāts (pH pielāgošanai) (E 331)

Polisorbāts 80 (E 433)

Hidroksipropilbetadekss (E 459)

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts (pH pielāgošanai) (E 339)

Trometamols (pH pielāgošanai)

Saharoze

Magnija hlorīda heksahidrāts (E 511)

Glicerīns (E 422)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nelietojiet katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos. Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Īslaicīgas uzglabāšanas nosacījumi neatvērtiem flakoniem

Zāles var uzglabāt $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūrā ne ilgāk kā trīs mēnešus, nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu, kas norādīts uz flakona un kastītes.

Uzglabājot $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, jāatzīmē datums, kad zāles pārvietotas uz šo temperatūru. Turklāt uz kastītes jānorāda datums, līdz kuram zāles ir jāizmanto, ja tās netiek izmantotas. Šiem datumiem jābūt ar trīs mēnešu intervālu, bet tie nedrīkst pārsniegt oriģinālo derīguma termiņu. Šis izmešanas datums aizstāj oriģinālo derīguma termiņu.

Pēc flakona atkausēšanas procedūras uzsākšanas ADSTILADRIN var uzglabāt:

- ledusskapī $2-8^{\circ}\text{C}$ temperatūrā kopumā septiņas dienas; un
- istabas temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas, ieskaitot atkausēšanas laiku.
- Nesasaldējiet flakonus pēc tam, kad uzsākta atkausēšana.

Flakonus var pārvietot no ledusskapja uz istabas temperatūru un otrādi, ja netiek pārsniegts atļautais kopējais uzglabāšanas laiks katrā no apstākļiem (24 stundas istabas temperatūrā un 7 dienas ledusskapī, ieskaitot atkausēšanas laiku).

Stabilitāte lietošanas laikā pēc suspensijas izvilkšanas no flakona

Ja nav iespējams ievadīt suspensiju īsi pēc izvilkšanas, šķīdumu var uzglabāt šļircēs līdz 6 stundām istabas temperatūrā ($20-25^{\circ}\text{C}$), sargājot no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas metode neizslēdz mikrobiālā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par -60°C.

Sargāt flakonus no gaismas. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā.

Uzglabāšanas nosacījumus neatvērtu flakonu gadījumā un pēc suspensijas izvilšanas no flakona skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml suspensijas intravezikālai lietošanai vienas devas caurspīdīgā 1. klases stikla flakonā ar brombutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar alumīnija vāciņu, kas nodrošina iepakojuma neskartību.

Katrā kastītē ir četri flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

- Jebkuras ADSTILADRIN noplūdes 30 minūtes jāapstrādā ar virucīdu līdzekli (piemēram, 5% nātrija hipohlorītu vai ūdeņraža peroksīda dezinfekcijas šķīdumu). Dezinfekcijas līdzeklim jābūt pieejamam sagatavošanas zonā un pacienta telpā, ja notiek šķīduma noplūde.
- Rīkojoties ar ADSTILADRIN vai to ievadot, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā cimdi, aizsargbrilles, priekšauts vai aizsargapģērbs).
- Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību nedrīkst sagatavot, ievadīt vai nonākt saskarē ar ADSTILADRIN.

Atkausēšana un atkausēšanas laiks

Atkausēšana istabas temperatūrā

Izņemti no kastītes, sasaldētie flakoni atkusīs aptuveni 3–5 stundu laikā, ja tos novieto istabas temperatūrā (20–25°C) (atrodoties kastītē: 8–10 stundu laikā). Sargāt flakonus no gaismas arī gadījumā, ja tie tiek atkausēti ārpus kastītes.

Atkausēšana ledusskapī

Izņemti no kastītes, sasaldētie ADSTILADRIN flakoni atkusīs aptuveni 4–5 stundu laikā, ja tos ievieto ledusskapī (temperatūrā līdz 8°C) (atrodoties kastītē: 11–13 stundu laikā). Ja izņemti no kastītes, pēc tam nepieciešamas aptuveni 2 stundas 30 minūtes, lai atkausētais ADSTILADRIN sasniegtu istabas temperatūru (atrodoties kastītē: 6 stundas).

Flakonus nedrīkst pakļaut augstākas temperatūras iedarbībai.

Visi četri flakoni jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas izmaiņu. Suspensija ir caurspīdīga līdz viegli opalescējoša un var saturēt sīkas opalescējošas daļiņas. Nelietojiet, ja ir citas redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Uzmanīgi samaisiet. Nekratiet.

Pēc atkausēšanas procedūras uzsākšanas (2–8°C un/vai istabas temperatūrā) uz kastītes jānorāda datums un laiks, kad zāles tika ievietotas konkrētajos uzglabāšanas apstākļos un izņemtas no tiem. Paņemot zāles, uz kastītes jānorāda atlikušais laiks konkrētajos uzglabāšanas apstākļos.

Instilācijai nepieciešamie piederumi

- Četri (4) atkausēti ADSTILADRIN flakoni.
- Četri (4) flakona adapteri ar atveri (20 mm), kas piemēroti 30R flakonam.

- Divas (2) standarta 50 vai 60 ml polipropilēna šļirces ar *Luer lock* uzgali vai viena (1) šļirce ar *Luer lock* uzgali un tilpumu vismaz 75 ml (maks. 100 ml).
- Divi (2) *Luer lock* adapteri:
 - viens (1) taisnais jeb izņemamais urīnpūšļa katetrs ar proksimālu piltuvveida atveri, kurā ievietojams *Luer lock* adapteris;
 - ADSTILADRIN instilācijai jāizmanto tikai katetri, kas izgatavoti no vinila/PVH (ar hidrogēla pārklājumu vai bez tā), sarkanā kaučuka lateksa vai silikona. Nelietot katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos.

Rīkojoties jāievēro vispārējie piesardzības pasākumi attiecībā uz bioloģisko bīstamību. Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību nedrīkst sagatavot, ievadīt vai nonākt saskarē ar ADSTILADRIN.

Sagatavošana

1. Izmantojot aseptisku paņēmieni, jānoņem vāciņš no ADSTILADRIN flakona un jāpievieno flakona adapteris ar atveri, ievērojot ražotāja sniegtos norādījumus.
2. Jāpievieno šļirce flakona adapterim un jāievelk flakona saturs šļircē. Jāatkārto 1.–2. darbība atlikušajiem trim (3) flakoniem, līdz 75 ml ir iepildīti vienā (1) vai divās (2) šļircēs. Šļircēs esošajiem tilpumiem nav jābūt vienādiem.
3. Atlikušais tilpums ir jāiznīcina atbilstoši iestādes standarta rīcības procedūrām (skatīt tālāk punktu “Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā”).
4. ADSTILADRIN jāizlieto 6 stundu laikā pēc ievilkšanas šļircē.

ADSTILADRIN instilācija urīnpūslī

- Pirms katras ADSTILADRIN instilācijas ieteicama premedikācija ar antiholīnērgisku līdzekli.
- Pirms ievadīšanas ADSTILADRIN jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Pirms ADSTILADRIN ievadīšanas pacientam aseptiskos apstākļos urīnpūslī jāievieto viens taisnais jeb izņemamais urīnpūšļa katetrs ar proksimālu piltuvveida atveri, kurā tiks ievietots *Luer lock* adapteris.
- ADSTILADRIN instilācijai jāizmanto tikai katetri, kas izgatavoti no vinila/PVH (ar hidrogēla pārklājumu vai bez tā), sarkanā kaučuka lateksa vai silikona. Nelietot katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos.
- Pirms instilācijas jāizmanto katetrs, lai pilnībā iztukšotu pacienta urīnpūsli. Katetru nedrīkst izņemt.
- Katetra adaptera *Luer lock* gals ir jāpievieno šļircei ar ADSTILADRIN un jāievieno adaptera koniskais gals katetra piltuvveida atverē.
- Lēnām jāievada 75 ml ADSTILADRIN urīnpūslī caur katetru, pārliedzinoties, ka tiek ievadīts viss tilpums.
- Pēc instilācijas katetrs ir jāizņem.
- ADSTILADRIN jāatrodas urīnpūslī 1 stundu. Kamēr zāles 1 stundu atrodas urīnpūslī, pacienta stāvoklis ir jāmaina, pacients ir jāpārvieta no kreisā uz labo sānu, jāpagriež uz muguras un uz vēdera, lai maksimāli palielinātu saskari ar urīnpūšļa virsmu. Ja, laikā, kamēr zāles atrodas urīnpūslī, pacientam rodas urīnpūšļa krampji vai priekšlaicīgi sākas urīna noplūde, pacienta stāvokļa maiņu var pielāgot vai pārtraukt.
- Pēc 1 stundas ADSTILADRIN no urīnpūšļa ir jāizvada, izmantojot urīnpūšļa katetru, vai arī pacients var patstāvīgi izvadīt urīnu, pilnībā iztukšojot urīnpūsli.
- Pirms tualetes noskalošanas izvadītais urīns ir jādezinficē 15 minūtes, izmantojot 2 tases virucīda līdzekļa (piemēram, sadzīves balinātāju). Pacientam ir jānorāda, ka tas jādara pēc katras urīna izvadīšanas pirmās 2 dienas pēc katras zāļu ievadīšanas.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nadofaragēna firadenoveka nejaušas iedarbības, tai skaitā saskares ar ādu, acīm un gļotādām.

- Gadījumā, ja notikusi nejauša saskare ar ādu, skartā vieta rūpīgi jāmazgā ar ziepēm un ūdeni vismaz 15 minūtes.
- Gadījumā, ja notikusi nejauša saskare ar acīm, skartā vieta rūpīgi jāskalo ar ūdeni vismaz 15 minūtes.
- Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties jāizskalo mute un jādzer liels daudzums ūdens.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas nonākuši saskarē ar ADSTILADRIN, jāievieto bīstamiem atkritumiem paredzētās tvertnēs iznīcināšanai. Atkārtoti lietojamais aprīkojums jādezinficē atbilstoši iestādes biodrošības standarta rīcības procedūrām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2035/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR
NOSACĪJUMIEM**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Somija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Somija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU
LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu ADSTILADRIN efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar NMIBC, kuriem nav atbildes reakcijas uz BCG, ar CIS un papildāriem audzējiem vai bez tiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz ABLE-22, pašlaik notiekošā III fāzes randomizētā, daudzcentru, atklātā pētījuma primārais klīniskā pētījuma ziņojums, tai skaitā dati no nadofaragēna firadenoveka monoterapijas 1. grupas: i) CR rādītājs 3. mēnesī (izņemot atkārtotu indukciju) un šīs atbildes reakcijas ilgums; un ii) drošuma dati.	2029. gada 31. marts

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADSTILADRIN 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml suspensija intravezikālai lietošanai
nadofaragene firadenovec

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 20 ml nadofaragēna firadenoveka suspensijas ar koncentrāciju 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Syn3NODA, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, polisorbāts 80, hidroksipropilbetadekss, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, trometamols, saharoze, magnija hlorīda heksahidrāts, glicerīns un ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija intravezikālai lietošanai

20 ml x 4 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravezikālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sargāt no gaismas. Uzglabāt flakonus kastītē.

Uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par -60°C.

Zemāk var reģistrēt atlikušo derīguma termiņu dažādos uzglabāšanas apstākļos.

Datums, kad flakons pārvietots uz $-20 \pm 5^\circ\text{C}$: _ / _ / _

Jaunais derīguma termiņa datums (trīs mēneši pēc) $-20 \pm 5^\circ\text{C}$: _ / _ / _

Pēc atkausēšanas uzsākšanas:

Temp.	Sākuma datums + laiks	Beigu datums + laiks	Atlikušais laiks

Pēc atkausēšanas nedrīkst pārsniegt atļauto kopējo uzglabāšanas laiku katrā no apstākļiem (7 dienas 2–8°C temperatūrā un 24 stundas 20–25°C temperatūrā).

Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Neizlietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas nonākuši saskarē ar ADSTILADRIN, jāievieto bīstamiem atkritumiem paredzētos konteineros iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2035/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADSTILADRIN 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml suspensija intravezikālai lietošanai
nadofaragene firadenovec

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 20 ml nadofaragēna firadenoveka suspensijas ar koncentrāciju 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Syn3NODA, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, polisorbāts 80, hidroksipropilbetadekss, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, trometamols, saharoze, magnija hlorīda heksahidrāts, glicerīns un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija intravezikālai lietošanai

20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravezikālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sargāt no gaismas. Uzglabāt flakonus kastītē.

Uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par -60°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Neizlietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas nonākuši saskarē ar ADSTILADRIN, jāievieto bīstamiem atkritumiem paredzētos konteineros iznīcināšanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/26/2035/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADSTILADRIN 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml suspensija intravezikālai lietošanai *nadofaragene firadenovec*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADSTILADRIN un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADSTILADRIN lietošanas
3. Kā lietot ADSTILADRIN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADSTILADRIN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ADSTILADRIN un kādam nolūkam tās lieto

ADSTILADRIN ir gēnu terapijas līdzeklis, kas satur aktīvo vielu nadofaragēna firadenoveku.

ADSTILADRIN lieto pieaugušajiem muskuļos neinvazīva urīnpūšļa vēža ārstēšanai. Muskuļos neinvazīva urīnpūšļa vēža gadījumā vēža šūnas atrodas urīnpūšļa iekšējo apvalku veidojošajos audos, un tās nav izplatījušās urīnpūšļa sienā. Zāles ievada pieaugušajiem, kuru vēzis nav reaģējis uz ārstēšanu ar *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG, šķīdumu, ko lieto imūnās sistēmas jeb organisma dabisko aizsargspēju stimulēšanai urīnpūšļa vēža ārstēšanā) vai ir atgriezies pēc tās.

ADSTILADRIN aktīvā viela nadofaragēna firadenoveks pamatojas uz vīrusu, kas ir pārveidots tā, lai tas nevarētu izplatīties organismā. Vīruss nogādā funkcionējošu gēna kopiju, kas sniedz norādījumus interferona- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) olbaltumvielas veidošanai šūnās, kas atrodas uz urīnpūšļa virsmas. Tas ļauj urīnpūslim ražot IFN $\alpha 2b$ olbaltumvielu, kas palēnina vai aptur vēža šūnu augšanu, kā arī palīdz stimulēt imūno sistēmu, lai tā uzbruktu šīm šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms ADSTILADRIN lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt ADSTILADRIN šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nadofaragēna firadenoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc ārstēšanas ar šīm zālēm pastāv vēža pasliktināšanās risks, ja operācija visa urīnpūšļa vai tā daļas izņemšanai tiek atlikta.

Pirms Jums tiek ievadīts ADSTILADRIN, konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir novājināta imūnā sistēma vai imūndeficīts (Jūsu imūnās sistēmas spēja cīnīties ar infekcijām ir samazināta). Ārsts izvērtēs, vai Jums var ievadīt ADSTILADRIN;

- Jums ir urīnceļu infekcija. Pastāstiet ārstam, ja pirms ADSTILADRIN lietošanas vai tās laikā Jums rodas urīnpūšļa vai nieru infekcijas vai iekaisuma pazīmes, tai skaitā:
 - duļķains vai asiņains urīns;
 - sāpes vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā;
 - drudzis;
 - spiediena sajūta vai krampji vēdera lejasdaļā vai mugurā;
 - izteikta vēlme bieži urinēt, pat tūlīt pēc urīnpūšļa iztukšošanas.

Ja Jums ADSTILADRIN lietošanas laikā tiks diagnosticēta urīnceļu infekcija, ārsts pārtrauks ārstēšanu līdz brīdim, kad būsiet pabeidzis antibiotiku kursu un urīnceļu infekcija būs izārstēta.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms ADSTILADRIN lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pēc ADSTILADRIN ievadīšanas:

- pirmās 2 dienas pēc tam, kad Jums ir ievadīts ADSTILADRIN, pirms urinēšanas tualetes podā jāpievieno divas tases sadzīves balinātāja (piemēram, 5% nātrija hipohlorīta). Pēc urīna izvadīšanas uzgaidiet 15 minūtes, pirms noskalojot tualeti. Pēc tualetes lietošanas noteikti nomazgājiet rokas. Tas ir nepieciešams, jo pastāv teorētisks risks, ka ADSTILADRIN aktīvā viela var īslaicīgi izvadīties ar urīnu;
- Jūs nedrīkstat ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas.

Bērni un pusaudži

ADSTILADRIN lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo norādītā slimība sastopama tikai pieaugušajiem.

Citas zāles un ADSTILADRIN

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms ADSTILADRIN saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

ADSTILADRIN nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepciju. Dati par ADSTILADRIN lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Nav zināms, vai ADSTILADRIN lietošana grūtniecības laikā ir droša, kā arī vai tas var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ADSTILADRIN lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas Jums jāizmanto efektīva (divkārša, t. i., divas kopā lietotas kontracepcijas metodes, parasti tā ir barjermetode, piemēram, prezervatīvi, kopā ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem) kontracepcija. Pirms ADSTILADRIN ievadīšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums nav grūtniecības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ADSTILADRIN izdalās mātes pienā. Ārsts izlems, vai Jums jāturpina barot bērnu ar krūti ADSTILADRIN lietošanas laikā.

Vīrieši

Izmantojiet efektīvu barjeras kontracepcijas metodi ADSTILADRIN lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas. Jūs arī nedrīkstat ziedot spermu ADSTILADRIN lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas.

Partneri

Partneriem jāizvairās no saskares ar Jūsu spermu ADSTILADRIN lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas. Tas nepieciešams, lai novērstu partnera saskari ar vīrusu.

Ja Jums ir sieviešu dzimuma partnere, kurai var iestāties grūtniecība, viņai jāizmanto efektīva (divkārša) kontracepcija, kamēr Jūs lietojat ADSTILADRIN un 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas. Tas nepieciešams, lai novērstu teorētisku risku, kas saistīts ar augļa šūnu pakļaušanu vīrusa iedarbībai.

Pārrunājiet ar ārstu, kuras kontracepcijas metodes ir piemērotas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka ADSTILADRIN ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ADSTILADRIN satur polisorbātu 80

ADSTILADRIN satur palīgvielu, ko sauc par polisorbātu 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot ADSTILADRIN

Ārstēšanu ar ADSTILADRIN uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze pacientu ar muskuļos neinvazīvu urīnpūšļa vēzi ārstēšanā.

Ārstēšanā ar ADSTILADRIN izmanto devu 3×10^{11} vīrusa daļiņu/ml, un urīnpūsli tiek ievadīti 75 ml zāļu. Zāles tiks ievadītas ik pēc trim mēnešiem, līdz vairs nebūs atbildes reakcijas uz ārstēšanu vai ja vairs nevarēsiet to panest.

Pirms Jums tiek ievadīts ADSTILADRIN

Pirms ADSTILADRIN ievadīšanas ārsts var Jums nozīmēt citas zāles (sauc par antiholīnērgiskiem līdzekļiem). Šīs zāles lieto, lai mazinātu iespējamo urīnpūšļa kairinājumu un novērstu urīna noplūdi ADSTILADRIN ievadīšanas laikā. Lietojiet šīs zāles, kā norādījis ārsts.

Kā Jums tiks ievadīts ADSTILADRIN

- Jūsu urīnpūsli tiks ievietots urīnpūšļa katetrs (elastīga caurulīte), lai to iztukšotu.
- ADSTILADRIN lēnām ievadīs Jūsu urīnpūsli caur urīnpūšļa katetru, kurš tiks izņemts pēc visa zāļu daudzuma ievadīšanas.
- ADSTILADRIN atradīsies Jūsu urīnpūsli uz 1 stundu, un ārsts var lūgt Jūs mainīt stāvokli no kreisā uz labo sānu, kā arī pagriezties no muguras uz vēdera. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu, ka ADSTILADRIN sasniedz visu Jūsu urīnpūšļa virsmu.
- Ja procedūras laikā Jums rodas urīnpūšļa krampji vai noplūst urīns, ārsts var lūgt Jūs mainīt stāvokli.
- Pēc 1 stundas ārsts iztukšos Jūsu urīnpūsli, izmantojot urīnpūšļa katetru, vai arī lūgs Jums izvadīt urīnu patstāvīgi.

Ja esat lietojis ADSTILADRIN vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs ārsts, maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz. Ja tas tomēr notiks, ārsts nepieciešamības gadījumā nozīmēs simptomātisku ārstēšanu.

Ja Jūs neierodaties uz vizīti, lai saņemtu ADSTILADRIN

- Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai pārplānotu vizīti.
- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu šo zāļu devu.

Jā Jūs pārtraucat saņemt ADSTILADRIN

Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar ADSTILADRIN, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

ADSTILADRIN lietošanas laikā var rasties šādas blakusparādības: klīniskā pētījumā ir ziņots par ģīboni (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem kā nopietnu blakusparādību). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas ģībonis.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- šķidruma noplūde no vietas, kur tika ievadītas zāles (izdalījumi instilācijas vietā);
- noguruma sajūta (nogurums);
- drudzis (pireksija);
- drebuļi;
- patvaļīga urīnpūšļa muskuļu kontrakcija (urīnpūšļa spazmas);
- pēkšņa vajadzība urinēt (neatliekama urinēšana);
- asinis urīnā (hematūrija);
- sāpīga urinēšana (dizūrija);
- sāpes organisma daļās, kas savāc un izvada urīnu (sāpes apakšējos urīnceļos);
- neierasti bieža urinēšana (polakiūrija);
- caureja;
- sāpes vēderā;
- galvassāpes;
- infekcija organisma daļās, kas savāc un izvada urīnu (urīnceļu infekcija).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes;
- gripai līdzīga slimība;
- vispārēja nespēka sajūta (savārgums);
- zāļu nepanesība;
- nespēja kontrolēt urīna izvadīšanu (urīna nesaturēšana);
- nepieciešamība urinēt naktī (niktūrija);
- nespēja pilnībā iztukšot urīnpūsli (urīna aizture);
- asiņošana organisma daļās, kas savāc un izvada urīnu (urīnceļu asiņošana);
- patoloģiska urīna smaka;
- urīnpūšļa iekaisums, kas var izraisīt sāpes un diskomfortu urinēšanas laikā (neinfekciozs cistīts);
- slikta dūša;
- vemšana;
- neatliekama defekācijas vajadzība;
- sāpes kuņģī un sāpes zarnās (gastrointestinālas sāpes);
- reibonis;
- ģībonis (sinkope);
- sajūtas, piemēram, nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta (parestēzija);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- sāpes locītavās (artralģija);
- sāpes pirkstos, kāju pirkstos, pēdās, plaukstās (sāpes ekstremitātēs);
- muskuļu vājums;
- muskuļu, kaulu un locītavu (muskuļu un skeleta sistēmas) stīvums;
- svīšana naktīs;

- pārmērīga svīšana (hiperhidroze);
- alerģisks ādas iekaisums (alerģisks dermatīts);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- karstuma vilnis;
- palielināts urīna daudzums;
- samazināta ēstgriba;
- zems trombocītu līmenis asinīs (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) (trombocitopēnija)
- zems neitrofilo leukocītu līmenis (balto asins šūnu veids, kas cīnās ar infekciju) (neitropēnija);
- nemiera sajūta;
- vulvovagināls diskomforts.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kādas citas blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ADSTILADRIN

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem, kuri sagatavos un ievadīs zāles.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Sargāt flakonus no gaismas. Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā.

Pirms flakona atkausēšanas procedūras uzsākšanas

- Uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par -60°C .
- Var uzglabāt $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūrā ne ilgāk kā trīs mēnešus. Uzglabājot $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, jāatzīmē datums, kad zāles pārvietotas uz šo temperatūru. Turklāt uz kastītes jānorāda datums, līdz kuram zāles ir jāizmet, ja tās netiek izmantotas. Šiem datumiem jābūt ar trīs mēnešu intervālu, bet tie nedrīkst pārsniegt oriģinālo derīguma termiņu. Šis izmešanas datums aizstāj oriģinālo derīguma termiņu.

No flakona atkausēšanas procedūras uzsākšanas brīža

- Uzglabājiet ledusskapī $2-8^{\circ}\text{C}$ temperatūrā kopā 7 dienas (ieskaitot atkausēšanas laiku) un/vai
- Uzglabājiet istabas temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas (ieskaitot atkausēšanas laiku).

Stabilitāte lietošanas laikā pēc suspensijas izvilkšanas no flakona

Ja nav iespējams ievadīt suspensiju īsi pēc izvilkšanas, šķīdumu var uzglabāt šļircēs līdz 6 stundām istabas temperatūrā ($20-25^{\circ}\text{C}$), sargājot no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas metode neizslēdz mikrobiālā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs.

Sīkāku informāciju par atkausēšanas procedūru skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās, veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā sadaļā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vienreizlietojamus materiālus, kas nonākuši saskarē ar ADSTILADRIN, jāievieto bīstamiem atkritumiem paredzētās tvertnēs iznīcināšanai. Atkārtoti lietojamo aprīkojumu var dezinficēt atbilstoši iestādes standarta rīcības procedūrām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ADSTILADRIN satur

- Aktīvā viela ir nadofaragēna firadenoveks. Katrs flakons satur 20 ml suspensijas ar koncentrāciju 3×10^{11} vīrusa daļiņas/ml.
- Citas palīgvielas ir Syn3NODA, citronskābes monohidrāts (pH pielāgošanai) (E 330), nātrijs citrāts (pH pielāgošanai) (E 331), polisorbāts 80 (E 433) (skatīt 2. punktu “ADSTILADRIN satur polisorbātu 80”), hidroksipropilbetadekss (E 459), nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts (pH pielāgošanai) (E 339), trometamols (pH pielāgošanai), saharoze, magnija hlorīda heksahidrāts (E 511), glicerīns (E 422) un ūdens injekcijām.

ADSTILADRIN ārējais izskats un iepakojums

ADSTILADRIN ir suspensija intravezikālai lietošanai. Atkausēts ADSTILADRIN ir opalescējoša, bezkrāsaina suspensija.

Flakoni ir vienreizlietojami, caurspīdīgi 1. klases stikla flakoni ar bromobutilgumijas aizbāzni, kas noslēgti ar vāciņu, kas nodrošina iepakojuma neskartību.

ADSTILADRIN tiek piegādāts kastītē, kas satur četrus (4) 20 ml vienreizlietojamus flakonus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija

Ražotājs

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Somija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Ellas MEPE
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Ferring Läkemedel AB

Tel: +46 40 691 69 00

info@ferring.se

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tālrs: +371 674 50497

centralpharma@centralpharma.lv

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi: pirms lietošanas skatiet zāļu aprakstu (ZA).

Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību

Veselības aprūpes speciālisti ar nomāktu imūno sistēmu, imūndeficītu vai grūtniecību, nedrīkst sagatavot, ievadīt vai nonākt saskarē ar ADSTILADRIN, jo teorētiski pastāv adenovīrusa izraisītas infekcijas risks.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

- Jebkuras ADSTILADRIN noplūdes 30 minūtes jāapstrādā ar virucīdu līdzekli (piemēram, 5% nātrija hipohlorītu vai ūdeņraža peroksīda dezinfekcijas šķīdumu). Dezinfekcijas līdzeklim jābūt pieejamam sagatavošanas zonā un pacienta telpā, ja notiek šķīduma noplūde.
- Rīkojoties ar ADSTILADRIN vai to ievadot, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā cimdi, aizsargbrilles, priekšauts vai aizsargapģērbs).

Atkausēšana un atkausēšanas laiks**Atkausēšana istabas temperatūrā**

Izņemti no kastītes, sasaldētie ADSTILADRIN flakoni atkusīs aptuveni 3–5 stundu laikā, ja tos novieto istabas temperatūrā (20–25°C) (atrodoties kastītē: 8–10 stundu laikā). Sargāt flakonusus no gaismas arī gadījumā, ja tie tiek atkausēti ārpus kastītes.

Atkausēšana ledusskapī

Izņemti no kastītes, sasaldētie ADSTILADRIN flakoni atkusīs aptuveni 4–5 stundu laikā, ja tos ievieto ledusskapī (2–8°C temperatūrā) (atrodoties kastītē: 11–13 stundu laikā). Ja izņemti no kastītes, pēc

tam nepieciešamas aptuveni 2 stundas 30 minūtes, lai atkausētais ADSTILADRIN sasniegtu istabas temperatūru (atrodies kastītē: 6 stundas).

Flakonus nedrīkst pakļaut augstākas temperatūras iedarbībai.

Visi četri flakoni jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas izmaiņu. Suspensija ir caurspīdīga līdz viegli opalescējoša un var saturēt sīkas opalescējošas daļiņas. Nelietojiet, ja ir citas redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Uzmanīgi samaisiet. Nekratiet.

Pēc atkausēšanas procedūras uzsākšanas (2–8°C un/vai istabas temperatūrā) uz kastītes jānorāda datums un laiks, kad zāles tika ievietotas konkrētajos uzglabāšanas apstākļos un izņemtas no tiem. Paņemot zāles, uz kastītes jānorāda atlikušais laiks konkrētajos uzglabāšanas apstākļos.

Instilācijai nepieciešamie piederumi

- Četri (4) atkausēti ADSTILADRIN flakoni
- Četri (4) flakona adapteri ar atveri (20 mm), kas piemēroti 30R flakonam
- Divas (2) standarta 50 vai 60 ml polipropilēna šļirces ar *Luer lock* uzgali vai viena (1) šļirce ar *Luer lock* uzgali un tilpumu vismaz 75 ml (maks. 100 ml)
- Divi (2) *Luer lock* adapteri:
 - viens (1) taisnais jeb izņemamais urīnpūšļa katetrs ar proksimālu piltuvveida atveri, kurā ievietojams *Luer lock* adapteris;
 - ADSTILADRIN instilācijai jāizmanto tikai katetri, kas izgatavoti no vinila/PVH (ar hidroģēla pārklājumu vai bez tā), sarkanā kaučuka lateksa vai silikona. Nelietot katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos.

Sagatavošana

1. Izmantojot aseptisku paņēmieni, jāņem vāciņš no ADSTILADRIN flakona un jāvieno flakona adapteri ar atveri, ievērojot ražotāja sniegtos norādījumus.
2. Jāpievieno šļirce flakona adapterim un jāieviek flakona saturs šļircē. Jāatkārto 1.–2. darbība atlikušajiem trim (3) flakoniem, līdz 75 ml ir iepildīti vienā (1) vai divās (2) šļircēs. Šļircēs esošajiem tilpumiem nav jābūt vienādiem.
3. Atlikušais tilpums ir jāiznīcina atbilstoši iestādes standarta rīcības procedūrām.
4. ADSTILADRIN jāizlieto 6 stundu laikā pēc ievilkšanas šļircē.

ADSTILADRIN instilācija urīnpūslī

- Pirms katras ADSTILADRIN instilācijas ieteicama premedikācija ar antiholīnērgisku līdzekli.
- Pirms ievadīšanas ADSTILADRIN jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Pirms ADSTILADRIN ievadīšanas pacientam jāievieto viens taisnais jeb izņemamais urīnpūšļa katetrs ar proksimālu piltuvveida atveri, kurā tiks ievietots *Luer lock* adapteris.
- ADSTILADRIN instilācijai jāizmanto tikai katetri, kas izgatavoti no vinila/PVH (ar hidroģēla pārklājumu vai bez tā), sarkanā kaučuka lateksa vai silikona. Nelietot katetrus, kas pārklāti ar sudrabu vai antibiotikām vai satur tos.
- Pirms ADSTILADRIN instilācijas jāizmanto katetrs, lai pilnībā iztukšotu pacienta urīnpūsli. Katetru nedrīkst izņemt.
- Katetra adaptera *Luer lock* gals ir jāpievieno šļircei ar ADSTILADRIN un jāievieno adaptera koniskais gals katetra piltuvveida atverē.
- Lēnām jāievada 75 ml ADSTILADRIN urīnpūslī caur katetru, pārliecinoties, ka tiek ievadīts viss tilpums.
- Pēc instilācijas katetrs ir jāizņem.
- ADSTILADRIN jāatrodas urīnpūslī 1 stundu. Kamēr zāles 1 stundu atrodas urīnpūslī, pacienta stāvoklis ir jāmaina, pacients ir jāpārvieto no kreisā uz labo sānu, jāpagriež uz muguras un uz vēdera, lai maksimāli palielinātu saskari ar urīnpūšļa virsmu. Ja, laikā, kamēr zāles atrodas urīnpūslī, pacientam rodas urīnpūšļa krampji vai priekšlaicīgi sākas urīna noplūde, pacienta stāvokļa maiņu var pielāgot vai pārtraukt.

- Pēc 1 stundas ADSTILADRIN no urīnpūšļa ir jāizvada kā daļa no regulāras urīnpūšļa iztukšošanas, vai arī pacients var patstāvīgi izvadīt urīnu, pilnībā iztukšojot urīnpūsli.
- Pirms tualetes noskalošanas izvadītais urīns ir jādezinficē 15 minūtes, izmantojot divas tases virucīda līdzekļa; tas jā dara pirmās 2 dienas pēc katras zāļu ievadīšanas.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nadofaragēna fīradenoveka iedarbības, tai skaitā saskares ar ādu, acīm un gļotādām.

- Gadījumā, ja notikusi nejauša saskare ar ādu, skartā vieta rūpīgi jāmazgā ar ziepēm un ūdeni vismaz 15 minūtes.
- Gadījumā, ja notikusi nejauša saskare ar acīm, skartā vieta rūpīgi jāskalo ar ūdeni vismaz 15 minūtes.
- Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties jāizskalo mute un jādzēr liels daudzums ūdens.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas nonākuši saskarē ar ADSTILADRIN, jāievieto bīstamiem atkritumiem paredzētās tvertnēs iznīcināšanai. Atkārtoti lietojamais aprīkojums jādezinficē atbilstoši iestādes biodrošības standarta rīcības procedūrām.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.