

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikal suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Nadofaragene firadenovec er et lægemiddel til genterapi, der indlejrer genet til ekspresion af det humane interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$)-protein i blæreceller. Det er en ikke-replikerende rekombinant type 5-adenovirusvektor, der indeholder cDNA fra IFN $\alpha 2b$ -transgenet under kontrol af cytomegalovirus immediate-early promotor.

Nadofaragene firadenovec produceres i humane embryonale nyreceller ved rekombinant dna-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas indeholder 20 ml suspension af nadofaragene firadenovec med en koncentration på 3×10^{11} viruspartikler (vp)/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 9,6 mg polysorbit 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Intravesikal suspension.

Opaliserende, farveløs suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ADSTILADRIN er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ikke-muskelinvasiv blærecancer (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) med karcinom in situ (CIS) med eller uden papillære tumorer, der ikke responderer på Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og administreres i kliniske centre og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med NMIBC.

Dosering

Den anbefalede dosis ADSTILADRIN er 75 ml ved en koncentration på 3×10^{11} viruspartikler (vp)/ml, administreret ved intravesikal instillation hver tredje (3) måned.

Den maksimale behandlingsvarighed skal bestemmes ud fra den enkelte patients kliniske respons og tolerabilitet. Responset skal revurderes før hver instillation, og lægemidlet skal seponeres i tilfælde af højgradsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.

Antikolinerg forbehandling

Præmedicinering med en enkelt dosis af et antikolinergt lægemiddel før hver instillation anbefales (se pkt. 4.4).

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter i alderen 65 år eller ældre.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

ADSTILADRIN's sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering anbefales ikke hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende ADSTILADRIN hos den pædiatriske population til indikationen behandling af NMIBC, der ikke responderer på BCG, med CIS med eller uden papillære tumorer.

Administration

ADSTILADRIN er kun til intravesikal instillation.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

ADSTILADRIN skal optøs og forberedes til intravesikal instillation før administration. For instruktioner om forberedelse og administration, se pkt. 6.6.

Intravesikal instillation

- Indfør et lige, eller intermitterende, urinkateter med en proksimal tragtåbning, der passer til luer-lock-adapteren, i blæren under aseptiske forhold. Brug kun katetre fremstillet af vinyl/PVC (uden coating eller coatet med hydrogel), rød gummilatex eller silikone til at instillere ADSTILADRIN. Brug ikke katetre, der er coatet eller indlejret med sølv eller antibiotika.
- Brug kateteret til at tømme blæren helt før instillation. Fjern ikke kateteret, det skal forblive anlagt til instillation af præparatet.
- Monter luer-lock-enden af kateteradapteren på sprøjten med ADSTILADRIN, og indsæt den tilspidsede ende af kateteradapteren i kateterets tragtåbning.
- Instiller langsomt 75 ml ADSTILADRIN i blæren via kateteret. Sørg for, at hele volumen administreres.
- Fjern katetret efter instillation.
- Lad ADSTILADRIN forblive i blæren i 1 time. I løbet af denne times opholdstid vendes patienten fra venstre til højre side, til ryggleje og til maveleje for at maksimere eksponeringen af blærens overflade. Patientens stilling skal skiftes cirka hvert 15. minut. Hvis patienten får blærekramper eller oplever for tidlig vandladning i løbet af opholdstiden, kan patientens stillingsskift justeres eller afbrydes.
- Tøm ADSTILADRIN ud af blæren via et urinkateter, eller bed patienten om selv at lade vandet og tømme blæren helt, når der er gået 1 time.

- Desinficer urinen fra vandladningen i 15 minutter med en halv liter virusdræbende middel (f.eks. klorin), før den skylles ud i toilettet. Instruer patienten i at gøre dette efter hver vandladning de første 2 dage efter hver behandling (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Risiko for muskelinvasiv og metastatisk blærecancer ved udsættelse af cystektomi

Udsættelse af cystektomi hos patienter med CIS med eller uden papillære tumorer, der ikke responderer på BCG, kan føre til udvikling af muskelinvasiv eller metastatisk blærecancer.

Af de 107 patienter med CIS, der blev behandlet med ADSTILADRIN i studie CS-003, progredierede 7,5 % (n = 8) til muskelinvasiv (pT2 eller højere) og/eller lymfeknudemetastatisk (pN+) blærecancer. Fire patienter progredierede i løbet af behandlingen på tidspunktet for første recidiv med en mediantid fra første dosis til progression på 686 dage (interval: 76-1178). De øvrige fire patienter blev sat op i stadie på tidspunktet for cystektomi med en mediantid fra persistens eller recidiv af CIS til cystektomi på 235 dage (interval: 64-335).

Hvis patienter med CIS, der er egnede til cystektomi, ikke udviser komplet respons på behandlingen efter 3 måneder, eller hvis CIS recidiverer, skal cystektomi overvejes. Risikoen for at udvikle muskelinvasiv eller metastatisk blærecancer øges, jo længere cystektomien udsættes, når der er persisterende CIS til stede.

Urinvejsinfektion

Urinvejsinfektion skal udelukkes før hver instillation af i blæren (inflammation i blæreslimhinden kan øge risikoen for hæmatologisk disseminering af ADSTILADRIN). Hvis en urinvejsinfektion konstateres i løbet af behandlingen, skal behandlingen afbrydes, indtil patienten er asymptomatisk, og behandlingen med antibiotika er gennemført.

Immunkompromitterede, immundefekte og gravide sundhedspersoner

Sundhedspersoner, der er immunkompromitterede, immundefekte eller gravide, må ikke forberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN på grund af den teoretiske risiko for adenovirusinfektion (se pkt. 6.6).

Immunkompromitterede patienter

Immunkompromitterede patienter, herunder patienter i immunsupprimerende behandling, må ikke komme i kontakt med ADSTILADRIN på grund af den teoretiske risiko for adenovirusinfektion.

Vectorudskillelse

Patienterne skal instrueres i at hælde en halv liter virusdræbende middel (f.eks. klorin eller 5 % natriumhypochlorit) i toilettet før vandladningen, og vente 15 minutter med at skylle ud i toilettet. Dette skal gøres de første 2 dage efter hver behandling. Patienterne skal instrueres i at vaske hænder efter toiletbesøg.

Beskadigelse og kontaminering af urinvejene

På grund af den intravesikale administrationsvej skal traumatisering af urinvejene eller indføring af kontaminanter i urinsystemet omhyggeligt undgås.

Kontractionsforanstaltninger hos mænd og kvinder

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge en barrieremetode som kontraktion under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis for at undgå at udsætte seksualpartnere for virus (se pkt. 4.6).

Kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge en sikker (dobbel) kontractionsmetode under behandlingen og i en periode på 6 måneder efter den sidste dosis for at undgå den teoretiske risiko for at udsætte fosterceller for virus (se pkt. 4.6).

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter i behandling med ADSTILADRIN må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Antikolinerg forbehandling

Præmedicinering med en enkelt dosis af et antikolinergt lægemiddel før hver instillation anbefales (medmindre det er kontraindiceret) for at reducere mulig blæreirritation og forhindre for tidlig tømning af blæren.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

ADSTILADRIN indeholder polysorbit 80, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / kontraktion hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal verificeres, før ADSTILADRIN påbegyndes.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en sikker (dobbel) kontractionsmetode under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge en barrieremetode til kontraktion under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af nadofaragene firadenovec til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). ADSTILADRIN bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nadofaragene firadenovec.

Amning

Det er ukendt, om nadofaragene firadenovec udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ADSTILADRIN seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om mulige virkninger af nadofaragene firadenovec på fertiliteten, og der er ikke udført non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADSTILADRIN påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var tegn og symptomer i de nedre urinveje relateret til den intravesikale instillationsprocedure, udsivning fra instillationsstedet (33,1 %), blærespasme (19,7 %), vandladningstrang (18,5 %), hæmaturi (16,6 %), dysuri (15,9 %), urinvejsinfektion (14,6 %), smerter i de nedre urinveje (10,8 %) og pollakisuri (9,6 %). Derudover blev andre bivirkninger, såsom træthed (23,6 %), pyreksi (15,9 %), kuldegysninger (15,3 %), hovedpine (15,3 %) og diarré (10,8 %), også indberettet som almindelige.

De mest almindelige svære bivirkninger (NCI CTCAE grad ≥ 3) var vandladningstrang (1,3 %), synkope (0,6 %), hypertension (0,6 %), blærespasme (0,6 %) og urininkontinens (0,6 %).

Den mest almindelige alvorlige bivirkning var synkope (0,6 %).

Hyppigheden af behandlingsseponering som følge af bivirkninger var 1,3 %. De mest almindelige bivirkninger, der fører til seponering af behandlingen, var udsivning fra instillationsstedet (0,6 %) og blærespasme (0,6 %).

Hyppigheden af dosisafbrydelser som følge af bivirkninger var 34,4 %. De mest almindelige bivirkninger, der fører til dosisafbrydelse, var udsivning fra instillationsstedet (24,2 %), vandladningstrang (8,3 %), blærespasme (8,3 %) og urininkontinens (2,5 %).

Tabel over bivirkninger

I det pivotale studie med en enkelt arm, CS-003, blev 157 patienter eksponeret for ADSTILADRIN. Tabel 1 anfører de bivirkninger, der er identificeret hos patienter med NMIBC, der ikke responderer på BCG. Medmindre andet er angivet, er hyppigheden af bivirkninger baseret på hyppigheden af uønskede hændelser af alle årsager identificeret hos 157 patienter eksponeret for nadofaragene firadenovec i en median behandlingsvarighed på 3,4 måneder i det kliniske studie CS-003. Hyppigheden af bivirkninger i det kliniske studie CS-003 er baseret på hyppigheden af uønskede hændelser af alle årsager, hvor en andel af hændelserne kan have andre årsager end lægemidlet, såsom sygdommen, instillationsproceduren, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager.

Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og hyppighedsgruppering. Hyppigheder defineres ved følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 1 **Tabel over bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni, Neutropeni
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Rastløshed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Synkope, Svimmelhed, Paræstesi
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, Hedetur
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, Abdominal smerter ¹
	Almindelig	Kvalme, Opkastning, Afføringstrang, Mave-tarm-smerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Nattesved, Hyperhidrose, Allergisk dermatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi, Artralgi, Smerter i ekstremiteter, Muskelsvaghed, Stivhed i bevægeapparatet
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Blærespasme, Vandladningstrang, Hæmaturi ² , Dysuri, Smerter i de nedre urinveje ³ , Pollakisuri
	Almindelig	Urininkontinens ⁴ , Nykturi, Urinretention, Blødning i urinvejene, Unormal urinlugt, Ikke-infektøs cystitis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Vulvovaginalt ubehag
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Udsivning på instillationsstedet, Træthed ⁵ , Pyreksi, Kuldegysninger
	Almindelig	Smerter, Influenzalignende sygdom, Utilpashed, Lægemiddelintolerans
Undersøgelser	Almindelig	Øget urinoutput

¹ Omfatter abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og abdominalt ubehag

² Omfatter hæmaturi og tilstedeværelse af blod i urinen

3 Omfatter blæresmerter, urinrørssmerter, blæreubehag og blæreirritation

4 Omfatter urininkontinens og tranginkontinens

5 Omfatter træthed og asteni

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Synkope (0,6 %) blev rapporteret som en bivirkning med debut 4 dage fra behandlingen. Et fald som følge af bevidstløshed førte til skader, der krævede akut lægehjælp. Synkopen forsvandt 3 dage efter debut og vendte ikke tilbage ved efterfølgende behandlinger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har ikke været nogen erfaring med overdosering af ADSTILADRIN i kliniske studier. I tilfælde af mistanke om overdosering skal patienten overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, behandles symptomatisk, og der skal iværksættes støtteforanstaltninger efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer. Antineoplastisk celle- og genterapi. ATC-kode: L01XL10.

Virkningsmekanisme

ADSTILADRIN er en ikke-replikerende rekombinant type 5-adenovirusvektorbaseret genterapi, der indeholder det humane IFN α 2b-transgen. Intravesikal administration af ADSTILADRIN fører til indtrængen af viruspartikler i tumorcellerne og urotelet, der udgør blærens lumenale overflade, hvilket fører til ekspresion af IFN α 2b-proteinet i disse celler. I de transducerede celler integreres virus-dna'et ikke i genomet. Behandling med nadofaragene firadenovec har vist antitumorvirkninger hos mus med blærexenografter (cancer celler).

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske markør IFN α 2b var til stede i urinen fra alle patienter i fase I- og II-studierne, undtagen to patienter på det laveste dosisniveau i fase I-studiet (3×10^9 vp/ml). IFN α 2b-protein i urinen blev detekteret op til dag 12 efter dosis.

Kvantificerbare niveauer af IFN α 2b-protein i serum blev detekteret hos et delsæt af patienterne (4 ud af 17) i fase I-studiet. Eksponeringsomfanget var lavt og forbigående med en maksimal eksponeringsvarighed på 96 timer efter dosen. I fase II-studiet havde 12 ud af 40 patienter målbart IFN α 2b-protein i serum ved måned 1, dag 2, og 2 ud af 40 patienter ved dag 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

ADSTILADRIN's virkning og sikkerhed blev evalueret i studie CS-003 (NCT02773849), et åbent pivotalt multicenterstudie med en enkelt arm hos 157 patienter med højgrads (HG) NMIBC, der ikke responderede på BCG. Studiet inkluderede 107 patienter med karcinom in situ (CIS) med eller uden samtidig HG Ta- eller T1-tumorer (CIS \pm Ta/T1), og 103 af disse patienter blev evalueret for virkning.

Højrisiko NMIBC, der ikke responderer på BCG, blev defineret som vedvarende sygdom efter tilstrækkelig BCG-behandling, sygdomsrecidiv efter en indledende tumorfri tilstand efter tilstrækkelig BCG-behandling, eller T1-sygdom efter et enkelt induktionsprogram med BCG. Tilstrækkelig BCG-behandling var defineret som administration af mindst fem ud af seks doser af et indledende induktionsprogram plus enten: mindst to ud af tre doser vedligeholdelsesbehandling eller mindst to ud af seks doser af endnu et induktionsprogram. Før behandlingen havde alle patienter gennemgået transuretral resektion af blæretumor (TURBT) for at fjerne al resekerbar sygdom (Ta- og T1-komponenter). Residualt CIS (Tis-komponenter), der ikke kunne reseceres fuldstændigt, var tilladt. Studiet ekskluderede patienter med ekstravesikulært (dvs. urinrør, urinleder eller nyrebækken), muskelinvasivt (T2-T4) eller metastatisk urotelialt karcinom.

Det primære formål var at evaluere komplet responsrate (CR) (defineret ved negative resultater for cystoskopi, med TURBT/biopsier som relevant, og urincytologi). Det sekundære formål var at evaluere varigheden af CR.

Sygdomsstatus blev vurderet hver 3. måned ved cystoskopi, cytologi og biopsier, når det var klinisk indiceret. Der blev udført obligatoriske blærebiopsier på patienter, der stadig havde respons ved måned 12.

Patienterne fik behandling med ADSTILADRIN (75 ml intravesikal instillation med 3×10^{11} viruspartikler/ml, se pkt. 4.2) hver 3. måned i 12 måneder i fravær af HG-recidiv. Alle patienter fik tilbudt fortsat behandling med ADSTILADRIN i fravær af HG-recidiv og blev fulgt med hensyn til sikkerhed uanset fortsat behandling i op til 5 år fra første dosis.

Karakteristika af CIS-studiepopulationen (n=103) for virkning var en medianalder på 71 år (interval fra 44 til 89 år), hvoraf 76,7 % af patienterne var over 65 år. 88,3 % af patienterne var mænd, og 11,7 % var kvinder. Tumormønsteret ved indtræden i studiet var CIS med T1 (4,9 %), CIS med højgrads-Ta (18,4 %) og kun CIS (76,7 %). Medianantallet af tidligere BCG-instillationer var 12 (interval fra 8 til 18).

ADSTILADRIN opfyldte det primære endepunkt for komplet respons ved måned 3 hos patienter med CIS ± Ta/T1.

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 2.

Tabel 2 Virkningsresultater fra studie CS-003

Resultatmål for virkning	ADSTILADRIN (n=103)
Komplet responsrate^a ved måned 3, % (n)	53,4 % (55)
(95 % CI)	(43,3; 63,3)
Varighed af respons^b	-
Median i måneder ^c (interval)	9,7 (3; 61)
% (n) med varighed \geq 12 måneder ^d	45,5 % (25)

^a CR blev opnået, når urincytologi var negativ, og ingen læsioner blev visualiseret ved cystoskopi, og/eller blærebiopsier (hvis udført) var negative

^b Baseret på 55 patienter, der opnåede komplet respons.

^c Afspejler perioden fra det tidspunkt, hvor komplet respons blev opnået.

^d Nominel værdi for besøget for vurdering af virkning fra tidspunktet for første instillation af ADSTILADRIN.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADSTILADRIN i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne blæreneoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der var ingen detekterbar systemisk eksponering for vektorderiveret dna hos patienter i fase I- og II-studierne, undtagen hos 1 ud af 40 patienter i fase II-studiet.

Vektorspecifikt dna var til stede i urinen hos de fleste patienter i fase I-studiet og hos alle patienter i fase II-studiet. Tilstedeværelsen korrelerede med dosisniveauet. Det vektorspecifikke dna persisterede i mindst 14 dage i fase I-studiet og i mindst 12 dage i fase II-studiet. 3 ud af 23 (13 %) af patienterne i fase II-studiet var positive for vektorspecifikt dna før den 2. dosis.

Hjælpestoffet Syn3NODA fremmer effektiv indtrængen af adenovirus i urotelcellerne. Systemisk eksponering for Syn3NODA blev vurderet i fase I-studiet og viste sig at være forbigående med en gennemsnitlig eliminations- $t_{1/2}$ på 8,4 timer uden tegn på retention.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I et toksicitetsstudie med gentagne doser hos aber forårsagede intravesikal nadofaragene firadenovec let til moderat urinvejsinflammation, inklusive kronisk inflammation i tunica muscularis, sårdannelse og vævsforandringer (urotelial hyperplasi og cytoplasmatisk vakuolisering) efter første og anden dosis. Efter en restitutionsperiode på 2 måneder efter den 2. dosis blev der observeret delvis normalisering med minimal resterende urotelial inflammation og fibrose i blærens lamina propria hos nogle få dyr.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med nadofaragene firadenovec.

Der er ikke udført reproduktionstoksicitetsstudier med nadofaragene firadenovec. Hjælpestoffet Syn3NODA blev fordelt i ovarier og uterus hos hunrotter og i testikler og prostata hos hankaniner efter intravesikal dosering. Nadofaragene firadenovec blev fordelt i ovarierne hos hanaber og testiklerne hos hanaber efter intravesikal dosering. I toksicitetsstudier med gentagne doser med Syn3NODA var der ingen behandlingsrelaterede makroskopiske eller histopatologiske fund i reproduktionsvæv hos rotter (i.v.-studie, kun Syn3NODA) eller cynomolgusaber (intravesikalt studie) ved eksponeringer på op til 143 gange og 124 gange og 47 gange og 57 gange den kliniske systemiske AUC hos henholdsvis hun- og hanaber og hun- og hanrotter. I et toksicitetsstudie med gentagne doser med nadofaragene firadenovec var der ingen behandlingsrelaterede makroskopiske eller histopatologiske fund i reproduktionsvæv hos cynomolgusaber ved eksponeringer på op til 11 gange den kliniske systemiske dosis.

Det er påvist, at Syn3NODA ikke er genotoksisk i både in vitro-analyser (bakteriel mutagenicitet og kromosomafvigelse i humane lymfocytter) og i et in vivo-rottemikronukleusstudie.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-cholamid)

Citronsyre-monohydrat (til pH-justering) (E 330)

Natriumcitrat (til pH-justering) (E 331)

Polysorbat 80 (E 433)

Hydroxypropylbetadex (E 459)

Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (til pH-justering) (E 339)

Trometamol (til pH-justering)

Saccharose
Magnesiumchlorid-hexahydrat (E 511)
Glycerol (E 422)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Brug ikke katetre, der er overtrukket eller indlejret med sølv eller antibiotika. Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Midlertidige opbevaringsforhold for uåbnede hætteglas

Præparatet kan opbevares ved temperaturer på -20 ± 5 °C i maksimalt tre måneder uden at overskride den oprindelige udløbsdato, der er trykt på hætteglasset og æsken.

Når det opbevares ved temperaturer på -20 ± 5 °C, skal datoen, hvor det blev placeret ved -20 ± 5 °C, registreres. Derudover skal datoen for, hvornår lægemidlet skal kasseres, hvis det ikke bruges, skrives på æsken. Disse datoer skal være tre måneder fra hinanden, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. Denne kasseringsdato erstatter den oprindelige udløbsdato.

Når optøningsproceduren for hætteglasset er påbegyndt, kan ADSTILADRIN opbevares:

- i køleskab ved 2-8 °C i sammenlagt syv dage og
- ved stuetemperatur i maksimalt 24 timer, begge inklusive optøningstiden.
- hætteglassene må ikke nedfryses igen, når optøningen er påbegyndt.

Hætteglassene kan flyttes mellem køleskab og stuetemperatur, hvis den tilladte samlede opbevaringstid under hver betingelse ikke overskrides (24 timer ved stuetemperatur og 7 dage i køleskab, inklusive optøningstid).

Stabilitet under brug efter udtrækning fra hætteglasset

Hvis suspensionen ikke kan administreres kort efter udtrækning, kan opløsningen opbevares i sprøjten i op til 6 timer ved stuetemperatur (20-25 °C), beskyttet mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet straks anvendes, medmindre anbrudsmetoden udelukker en risiko for mikrobiel forurening.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud og inden brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under -60 °C.

Beskyt hætteglassene mod lys. Opbevar hætteglassene i den ydre æske.

Opbevaringsforhold for uåbnede hætteglas og efter udtrækning fra hætteglasset, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml intravesikal suspension i et klart enkelt-dosis-hætteglas af type 1-glas med en brombutylgummiprop forsejlet med et manipulationssikret aluminiumskrømpelåg.

Hver æske indeholder fire hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO'er).

- Alle udslip af ADSTILADRIN skal behandles med et virusdræbende middel (såsom 5 % natriumhypochlorit eller brintoverilteholdigt desinfektionsmiddel) i 30 minutter. Der skal være desinfektionsmiddel til stede i forberedelsesområdet og på patientstuen i tilfælde af udslip.
- Der skal bæres personlige værnemidler (herunder handsker, sikkerhedsbriller, forklæde eller beskyttelsestøj) ved håndtering eller administration af ADSTILADRIN.
- Sundhedspersoner, der er immunkompromitterede, immundefekte eller gravide, må ikke forberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN.

Optøning og optøningstid

Optøning ved stuetemperatur:

Frosne hætteglas vil tø op på cirka 3-5 timer uden for kartonindsatsen, når de placeres ved stuetemperatur (20-25 °C) (8-10 timer inde i kartonindsatsen). Beskyt hætteglassene mod lys, også hvis de tøs op uden for kartonindsatsen.

Optøning i køleskab:

Frosne hætteglas med ADSTILADRIN vil tø op på cirka 4-5 timer uden for kartonindsatsen, når de sættes i køleskabet (op til 8 °C) (11-13 timer inde i kartonindsatsen). Efterfølgende tager det cirka 2 timer og 30 minutter at bringe optøet ADSTILADRIN til stuetemperatur uden for kartonindsatsen (6 timer inde i kartonindsatsen).

Hætteglassene må ikke udsættes for højere temperaturer.

Alle fire hætteglas skal inspiceres for synlige partikler og misfarvning. Suspensionen er klar til let opaliserende og kan indeholde opaliserende fragmenter. Må ikke anvendes, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning. Blandes forsigtigt. Må ikke omrystes.

Når optøningsproceduren er påbegyndt (ved 2-8 °C og/eller ved stuetemperatur), skal dato og tidspunkt for placering og fjernelse af præparatet fra den angivne opbevaringsbetingelse angives på æsken. Når præparatet tages ud, skal den resterende tid ved den specifikke opbevaringsbetingelse angives på æsken.

Nødvendige dele til instillation

- Fire (4) optøede hætteglas med ADSTILADRIN
- Fire (4) ventilerede hætteglasadaptere (20 mm), der passer til et 30R-hætteglas
- To (2) standard 50 eller 60 ml luer-lock-sprøjter af polypropylen eller én (1) luer-lock-sprøjte lig med eller større end 75 ml (maks. 100 ml)
- To (2) luer-lock-adaptere:
 - Et (1) lige, eller intermitterende, urinkateter med en proksimal tragtåbning, der passer til luer-lock-adapteren.
 - Brug kun katetre fremstillet af vinyl/PVC (uden coating eller coatet med hydrogel), rød gummilatex eller silikone til at instillere ADSTILADRIN. Brug ikke katetre, der er coatet eller indlejret med sølv eller antibiotika.

Følg universelle forholdsregler for biologisk farligt materiale ved håndtering. Sundhedspersoner, der er immunkompromitterede, immundefekte eller gravide, må ikke forberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN.

Forberedelse

1. Ved brug af aseptisk teknik fjernes låget fra et hætteglas med ADSTILADRIN, og der monteres en ventileret hætteglasadapter i henhold til fremstillerens anvisninger.
2. Sæt sprøjten på hætteglasadapteren, og træk indholdet af hætteglasset ind i sprøjten. Gentag trin 1-2 for de resterende tre (3) hætteglas, indtil 75 ml er trukket op i én (1) eller to (2) sprøjter. Volumen i sprøjterne behøver ikke at være ens.
3. Kassér eventuelt resterende volumen i henhold til centerets standardprocedurer (se "Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes ved bortskaffelse af lægemidlet" nedenfor).
4. Brug ADSTILADRIN inden for 6 timer efter, at det er blevet trukket op i sprøjten.

Institution af ADSTILADRIN i blæren

- Præmedicinering med et antikolinergt middel før hver institution af ADSTILADRIN anbefales.
- ADSTILADRIN skal bringes til stuetemperatur før administration.
- Før ADSTILADRIN administreres til patienten, indføres et lige, eller intermitterende, urinkateter med en proksimal tragtåbning, der passer til luer-lock-adapteren, i blæren under aseptiske forhold.
- Brug kun katetre fremstillet af vinyl/PVC (uden coating eller coatet med hydrogel), rød gummilatex eller silikone til at instillere ADSTILADRIN. Brug ikke katetre, der er coatet eller indlejret med sølv eller antibiotika.
- Brug kateteret til at tømme patientens blære helt før institution. Kateteret må ikke fjernes.
- Monter luer-lock-enden af kateteradapteren på sprøjten med ADSTILADRIN, og indsæt den tilspidsede ende af kateteradapteren i kateterets tragtåbning.
- Instiller langsomt 75 ml ADSTILADRIN i blæren via kateteret. Sørg for, at hele volumen administreres.
- Fjern katetret efter institution.
- Lad ADSTILADRIN forblive i blæren i 1 time. I løbet af denne times opholdstid skal patienten skifte stilling cirka hvert 15. minut fra venstre til højre side, til rygleje og til maveleje for at maksimere eksponeringen af blærens overflade. Hvis patienten får blærekramper eller oplever for tidlig vandladning i løbet af opholdstiden, kan patientens stillingsskift justeres eller afbrydes.
- Tøm ADSTILADRIN ud af blæren via et urinkateter, eller bed patienten om selv at lade vandet og tømme blæren helt, når der er gået 1 time.
- Urinen fra vandladningen skal desinficeres i 15 minutter med en halv liter virusdræbende middel (f.eks. klorin), før den skylles ud i toilettet. Instruer patienten i at gøre dette efter hver vandladning de første 2 dage efter hver behandling.

Foranstaltninger i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for nadofaragene firadenovec, herunder kontakt med hud, øjne og slimhinder, skal undgås.

- I tilfælde af utilsigtet eksponering af huden skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter.
- I tilfælde af utilsigtet eksponering af øjnene skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.
- I tilfælde af utilsigtet indtagelse, skal munden straks skylles, og der skal drikkes rigeligt med vand.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, der har været i kontakt med ADSTILADRIN, skal placeres i beholdere til biologisk farligt affald til destruktions. Udstyr, der ikke er til engangsbrug, skal dekontamineres i henhold til centerets standardprocedurer for biologisk farligt materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2035/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte ADSTILADRINs sikkerhed og virkning hos voksne patienter med CIS med eller uden papillære tumorer med NMIBC, der ikke responderer på BCG, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den primære kliniske studierapport for ABLE-22, et igangværende randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie, herunder fra arm 1 med nadofaragene firadenovec som monoterapi: i) CR-rate ved måned 3 (eksklusive re-induktion) og varigheden af disse responser og ii) sikkerhedsdata.	31. marts 2029

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikal suspension
nadofaragene firadenovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 20 ml suspension af nadofaragene firadenovec med en koncentration på 3×10^{11} viruspartikler/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Syn3NODA, citronsyre-monohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, hydroxypropylbetadex, natriumdihydrogenphosphat-dihydrat, trometamol, saccharose, magnesiumchlorid-hexahydrat, glycerol og vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Intravesikal suspension

20 ml \times 4 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug
Intravesikal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beskyttes mod lys. Opbevar hætteglassene i æsken.

Opbevares ved temperaturer under -60 °C.

En holdbarhedstid under den resterende opbevaringstid kan registreres under forskellige opbevaringsbetingelser.

Dato flyttet til -20 ± 5 °C: ___/___/___

Ny udløbsdato (tre måneder efter) -20 ± 5 °C): ___/___/___

Efter optøning blev påbegyndt:

Temp.	Startdato + -tidspunkt	Slutdato + -tidspunkt	Resterende tid

Efter optøning må den samlede opbevaringstid under hver betingelse ikke overstige 7 dage ved temperaturer på 2–8 °C og 24 timer ved temperaturer på 20–25 °C.

Må ikke nedfryses igen

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, der har været i kontakt med ADSTILADRIN, skal placeres i beholdere til biologisk farligt affald til destruktion.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/26/2035/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikal suspension
nadofaragene firadenovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 20 ml suspension af nadofaragene firadenovec med en koncentration på 3×10^{11} viruspartikler/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Syn3NODA, citronsyre-monohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, hydroxypropylbetadex, natriumdihydrogenphosphat-dihydrat, trometamol, saccharose, magnesiumchlorid-hexahydrat, glycerol og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Intravesikal suspension

20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug
Intravesikal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beskyttes mod lys. Opbevar hætteglassene i æsken.

Opbevares ved temperaturer under -60 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, der har været i kontakt med ADSTILADRIN, skal placeres i beholdere til biologisk farligt affald til destruktion.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/26/2035/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikal suspension nadofaragene firadenovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få ADSTILADRIN
3. Sådan skal du få ADSTILADRIN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADSTILADRIN er et genterapipræparat, der indeholder det aktive stof nadofaragene firadenovec.

ADSTILADRIN anvendes til voksne til behandling af ikke-muskelinvasiv blærekræft. Ved ikke-muskelinvasiv blærekræft findes kræftcellerne i vævet, der dækker blæren indvendigt, men de har ikke spredt sig til blærevæggen. Det anvendes til voksne, hvis kræft ikke har reageret på eller er kommet tilbage efter behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG, en opløsning, der anvendes til stimulering af immunsystemet, kroppens naturlige forsvar, i behandlingen af blærekræft).

Det aktive stof i ADSTILADRIN, nadofaragene firadenovec, er baseret på en virus, der er blevet ændret, så den ikke kan sprede sig i kroppen. Virussen indfører en fungerende kopi af det gen, der indeholder instruktioner til dannelse af proteinet interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$), i cellerne på blærens overflade. Det gør det muligt for blæren at danne det IFN $\alpha 2b$ -protein, der bremser eller stopper kræftcellernes vækst, og som også er med til at stimulere immunsystemet til at angribe dem.

2. Det skal du vide, før du begynder at få ADSTILADRIN

Få ikke ADSTILADRIN

- hvis du er allergisk over for nadofaragene firadenovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i ADSTILADRIN (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er risiko for, at din kræftsygdom forværres, hvis hel eller delvis bortoperation af blæren udskydes efter behandling med dette lægemiddel.

Kontakt lægen, før du får ADSTILADRIN, hvis:

- Du er immunkompromitteret eller immunsvækket (dvs. dit immunsystems evne til at bekæmpe infektioner er nedsat). Din læge vil vurdere, om du må få ADSTILADRIN.

- Du har en urinvejsinfektion. Fortæl det til lægen, hvis du har tegn på infektion eller betændelse i blæren eller nyrerne før eller under behandlingen med ADSTILADRIN, herunder:
 - uklar eller blodig urin
 - smerter eller brændende fornemmelse ved vandladning
 - feber
 - trykken eller kramper i nederste del af maven eller ryggen
 - en stærk trang til at lade vandet ofte, selv lige efter at blæren er tømt.

Hvis du har fået konstateret en urinvejsinfektion under din behandling med ADSTILADRIN, vil din læge sætte behandlingen på pause, indtil du er færdig med antibiotikabehandlingen, og urinvejsinfektionen er helbredt.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), så kontakt lægen, før du får ADSTILADRIN.

Efter at du har fået ADSTILADRIN:

- Du skal i de første 2 dage efter, at du har fået ADSTILADRIN, tilsætte en halv liter 5 % natriumhypochlorit (f.eks. klorin) til toilettet, før du lader vandet. Efter at du har ladet vandet, skal du vente 15 minutter, før du skyller ud. Sørg for at vaske hænder efter toiletbesøg. Det skyldes en teoretisk risiko for, at det aktive stof i ADSTILADRIN midlertidigt kan blive udskilt gennem din urin.
- Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler.

Børn og unge

Brug af ADSTILADRIN til børn eller unge under 18 år er ikke blevet undersøgt, fordi den angivne sygdom kun forekommer hos voksne.

Brug af andre lægemidler sammen med ADSTILADRIN

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får ADSTILADRIN.

Graviditet

ADSTILADRIN frarådes, hvis du er gravid, eller hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, og som ikke bruger sikker prævention (svangerskabskontrol). Der er ingen data om anvendelse af ADSTILADRIN til gravide kvinder. Det er ukendt, om ADSTILADRIN er sikkert at bruge under graviditeten, eller om det kan skade dit ufødte barn.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker (dobbelt, dvs. to præventionsformer samtidig, typisk en barrieremetode, som for eksempel kondomer samtidig med hormonel prævention) prævention (svangerskabskontrol) under behandlingen med ADSTILADRIN og i 6 måneder efter, at du har fået den sidste dosis. Din læge vil kontrollere, om du er gravid, før du får ADSTILADRIN.

Amning

Det er ukendt, om ADSTILADRIN overføres til modermælken. Din læge vil beslutte, om du skal fortsætte amningen under behandlingen med ADSTILADRIN.

Mænd

Brug sikker barriereprævention under behandlingen med ADSTILADRIN og i 3 måneder efter, at du har fået den sidste dosis. Du må heller ikke donere sæd, under behandlingen med ADSTILADRIN og i 3 måneder efter, at du har fået den sidste dosis.

Partnere

Partnere skal undgå kontakt med sæd under din behandling med ADSTILADRIN og i 3 måneder efter, at du har fået den sidste dosis. Det er for at forebygge, at din partner kommer i kontakt med virussen.

Hvis din partner er en kvinde, der kan blive gravid, skal hun bruge sikker (dobbelt) prævention, mens du får behandling med ADSTILADRIN, og i 6 måneder efter, at du har fået den sidste dosis. Det er for at forebygge den teoretiske risiko for, at fostercellerne udsættes for virussen.

Tal med din læge om, hvilke præventionsmetoder der er egnede.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at ADSTILADRIN vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ADSTILADRIN indeholder polysorbat 80

ADSTILADRIN indeholder et hjælpestof, der kaldes polysorbat 80. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du få ADSTILADRIN

Behandlingen med ADSTILADRIN vil blive overvåget af en læge med erfaring i behandling af patienter med ikke-muskelinvasiv blærekræft.

Behandlingen med ADSTILADRIN gives i en dosis på 3×10^{11} viruspartikler/ml i et volumen på 75 ml, der føres ind i din blære. Du vil få behandlingen hver tredje måned, indtil du ikke længere reagerer på behandlingen, eller indtil du ikke længere tåler behandlingen.

Før du får ADSTILADRIN

Din læge kan give dig et andet lægemiddel (et såkaldt antikolinergt middel), før du får ADSTILADRIN. Dette lægemiddel gives for at mindske mulig irritation af blæren og for at forhindre dig i at lade vandet, når du får ADSTILADRIN. Tag dette lægemiddel efter lægens anvisninger.

Sådan vil du få ADSTILADRIN

- Et urinkateter (en fleksibel slange) vil blive indført i blæren for at tømme den for urin.
- ADSTILADRIN vil langsomt blive ført ind i blæren gennem urinkateteret, som vil blive fjernet, når alt lægemidlet er givet.
- ADSTILADRIN vil forblive i blæren i 1 time, og din læge kan bede dig om at skifte stilling fra venstre mod højre og fra ryggen til maven. Dette er for at sikre, at ADSTILADRIN når hele overfladen af din blære.
- Hvis du får blærekræmper eller lader vandet under indgrebet, kan din læge bede dig om at skifte stilling.
- Efter 1 time vil din læge tømme din blære med et urinkateter, eller du kan blive bedt om at lade vandet.

Hvis du har fået for meget ADSTILADRIN

Da du vil få dette lægemiddel af en læge, er det ikke sandsynligt, at du får for meget. Hvis det sker, vil din læge behandle symptomerne efter behov.

Hvis du udebliver fra en tid til behandling med ADSTILADRIN

- Ring straks til lægen for at få en ny tid.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer en dosis af dette lægemiddel over.

Hvis du holder op med at få ADSTILADRIN

Hvis du holder op med behandlingen, kan det stoppe virkningen af lægemidlet. Stop ikke behandlingen med ADSTILADRIN, medmindre du har talt med din læge om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med ADSTILADRIN:

I et klinisk studie er besvimelse (almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) blevet indberettet som en alvorlig bivirkning. Søg straks lægehjælp, hvis du oplever besvimelse.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Væskeudsivning fra det sted, hvor lægemidlet blev givet (udflåd fra instillationsstedet)
- Træthedsfornemmelse (udtrætning)
- Feber (pyreksi)
- Kuldegysninger
- Ufrivillig sammentrækning af blæremusklen (blærespasme)
- Pludselig vandladningstrang (urgency)
- Blod i urinen (hæmaturi)
- Smertefuld vandladning (dysuri)
- Smarter i de dele af kroppen, der opsamler og udskiller urin (nedre urinvejsmerter)
- Abnormt hyppig vandladning (pollakisuri)
- Diarré
- Mavesmerter
- Hovedpine
- Infektion i de dele af kroppen, der opsamler og udskiller urin (urinvejsinfektion)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Smarter
- Influenzalignende sygdom
- Almen utilpashed (malaise)
- Lægemiddelintolerans
- Manglende kontrol over vandladning (urininkontinens)
- Behov for at lade vandet om natten (nykturi)
- Manglende evne til at tømme blæren helt (urinretention)
- Blødning i de dele af kroppen, der opsamler og udskiller urin (urinvejshæmoragi)
- Unormal urinlugt
- Betændelse i blæren, hvilket kan forårsage smerter og ubehag ved vandladning (ikke-infektøs cystitis)
- Kvalme
- Opkastning
- Akut afføringstrang (afføringsurgency)
- Mave- og tarmsmerter (gastrointestinale smerter)
- Svimmelhed
- Besvimelse (synkope)
- Fornemmelser som følelseløshed, snurren, prikken, stikken (paræstesi)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Ledsmarter (artragi)
- Smarter i fingre, tæer, fødder, hænder (ekstremitetssmerter)
- Muskelsvaghed
- Stivhed i muskler, knogler og led (bevægeapparatet)

- Nattesved
- Overdreven svedtendens (hyperhidrose)
- Allergisk betændelse i huden (allergisk dermatitis)
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Hedetur
- Kraftig urinproduktion
- Nedsat appetit
- Lavt antal blodplader, bestanddele, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- Lavt antal neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni)
- Rastløshed
- Vulvovaginalt ubehag

Kontakt lægen, hvis du får andre bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Følgende oplysninger er til sundhedspersoner, der vil forberede og give dig lægemidlet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Beskyt hætteglassene mod lys. Opbevar hætteglassene i den ydre æske.

Før optøningsproceduren for hætteglasset påbegyndes

- Opbevares ved temperaturer under -60 °C .
- Kan opbevares ved temperaturer på $-20 \pm 5\text{ °C}$ i en maksimal periode på tre måneder. Når det opbevares ved temperaturer på $-20 \pm 5\text{ °C}$, skal datoen, hvor det blev placeret ved $-20 \pm 5\text{ °C}$, registreres. Derudover skal datoen for, hvornår lægemidlet skal kasseres, hvis det ikke bruges, skrives på æsken. Disse datoer skal være tre måneder fra hinanden, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. Denne kasseringsdato erstatter den oprindelige udløbsdato.

Fra optøningsproceduren for hætteglasset påbegyndes

- Opbevares i køleskab ved temperaturer på $2\text{--}8\text{ °C}$ i sammenlagt 7 dage (inklusive optøningstiden) og/eller
- Opbevares ved stuetemperatur i maksimalt 24 timer (inklusive optøningstiden).

Stabilitet under brug efter optrækning fra hætteglasset

Hvis suspensionen ikke kan administreres kort efter udtrækning, kan opløsningen opbevares i sprøjten i op til 6 timer ved stuetemperatur ($20\text{--}25\text{ °C}$), beskyttet mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet straks anvendes, medmindre anbrudsmetoden udelukker en risiko for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under brug og opbevaringsbetingelserne inden brug brugers ansvar.

Se oplysningerne til sundhedspersoner til sidst i denne indlægsseddel for detaljer om optøning.

Du må ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Engangsmaterialer, der har været i kontakt med ADSTILADRIN, skal placeres i beholdere til biologisk farligt affald til destruktionscenter. Udstyr, der ikke er til engangsbrug, kan dekontamineres i henhold til centerets standardprocedurer. Disse forholdsregler vil være med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADSTILADRIN indeholder:

- Aktivt stof: nadofaragene firadenovec. Hvert hætteglas indeholder 20 ml suspension med en koncentration på 3×10^{11} viruspartikler/ml.
- Øvrige hjælpestoffer: Syn3NODA, citronsyre-monohydrat (til pH-justering) (E 330), natriumcitrat (til pH-justering) (E 331), polysorbat 80 (E 433) (se punkt 2 "ADSTILADRIN indeholder polysorbat 80"), hydroxypropylbetadex (E 459), natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (til pH-justering) (E 339), trometamol (til pH-justering), saccharose, magnesiumchlorid-hexahydrat (E 511), glycerol (E 422) og vand til injektion svæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

ADSTILADRIN er en intravesikal suspension. I optøet tilstand er ADSTILADRIN en opaliserende farveløs suspension.

Hætteglassene er gennemsigtige hætteglas til engangsbrug af type 1-glas med en brombutylgummiprop, der er forsejlet med et manipulationssikkert krympelåg.

ADSTILADRIN leveres i en æske, der indeholder fire (4) 20 ml hætteglas til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

Fremstiller

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvs@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 Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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.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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet før brug.

Immunkompromitterede, immundefekte og gravide sundhedspersoner

Sundhedspersoner, der er immunkompromitterede, immundefekte eller gravide, må ikke forberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN på grund af den teoretiske risiko for adenovirusinfektion.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO'er).

- Alle udslip af ADSTILADRIN skal behandles med et virusdræbende middel (såsom 5 % natriumhypochlorit eller brintoverilteholdigt desinfektionsmiddel) i 30 minutter. Der skal være desinfektionsmiddel til stede i forberedelsesområdet og på patientstuen i tilfælde af udslip.
- Der skal bæres personlige værnemidler (herunder handsker, sikkerhedsbriller, forklæde eller beskyttelsestøj) ved håndtering eller administration af ADSTILADRIN.

Optøning og optøningstid

Optøning ved stuetemperatur:

Frosne hætteglas med ADSTILADRIN vil tø op på cirka 3-5 timer uden for kartonindsatsen, når de placeres ved stuetemperatur (20-25 °C) (8-10 timer inde i kartonindsatsen). Beskyt hætteglassene mod lys, også hvis de tøs op uden for kartonindsatsen.

Optøning i køleskab:

Frosne hætteglas med ADSTILADRIN vil tø op på cirka 4-5 timer uden for kartonindsatsen, når de sættes i køleskabet (2-8 °C) (11-13 timer inde i kartonindsatsen). Efterfølgende tager det cirka 2 timer

og 30 minutter at bringe optøet ADSTILADRIN til stuetemperatur uden for kartonindsatsen (6 timer inde i kartonindsatsen).

Hætteglassene må ikke udsættes for højere temperaturer.

Alle fire hætteglas skal inspiceres for synlige partikler og misfarvning. Suspensionen er klar til let opaliserende og kan indeholde opaliserende fragmenter. Må ikke anvendes, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning. Blandes forsigtigt. Må ikke omrystes.

Når optøningsproceduren er påbegyndt (ved 2-8 °C og/eller ved stuetemperatur), skal dato og tidspunkt for placering og fjernelse af præparatet fra den angivne opbevaringsbetingelse angives på æsken. Når præparatet fjernes, skal den resterende tid ved den specifikke opbevaringsbetingelse angives på æsken.

Nødvendige dele til instillation

- Fire (4) optøede hætteglas med ADSTILADRIN
- Fire (4) ventilerede hætteglasadaptere (20 mm), der passer til et 30R-hætteglas
- To (2) standard 50 eller 60 ml luer-lock-sprøjter af polypropylen eller én (1) luer-lock-sprøjte lig med eller større end 75 ml (maks. 100 ml)
- To (2) luer-lock-adaptre:
 - Et (1) lige, eller intermitterende, urinkateter med en proksimal tragtåbning, der passer til luer-lock-adapteren.
 - Brug kun katetre fremstillet af vinyl/PVC (uden coating eller coatet med hydrogel), rød gummilætex eller silikone til at instillere ADSTILADRIN. Brug ikke katetre, der er coatet eller indlejret med sølv eller antibiotika.

Forberedelse

1. Ved brug af aseptisk teknik fjernes låget fra et hætteglas med ADSTILADRIN, og der monteres en ventileret hætteglasadapter i henhold til fremstillers anvisninger.
2. Sæt sprøjten på hætteglasadapteren, og træk indholdet af hætteglasset ind i sprøjten. Gentag trin 1-2 for de resterende tre (3) hætteglas, indtil 75 ml er trukket op i én (1) eller to (2) sprøjter. Volumen i sprøjterne behøver ikke at være ens.
3. Kasser evt. resterende volumen i henhold til generelle forholdsregler.
4. Brug ADSTILADRIN inden for 6 timer efter, at det er blevet trukket op i sprøjten.

Instillation af ADSTILADRIN i blæren

- Præmedicinering med et antikolinergt middel før hver instillation af ADSTILADRIN anbefales.
- ADSTILADRIN skal bringes til stuetemperatur før administration.
- Før ADSTILADRIN administreres til patienten, indføres et lige, eller intermitterende, urinkateter med en proksimal tragtåbning, der passer til luer-lock-adapteren.
- Brug kun katetre fremstillet af vinyl/PVC (uden coating eller coatet med hydrogel), rød gummilætex eller silikone til at instillere ADSTILADRIN. Brug ikke katetre, der er coatet eller indlejret med sølv eller antibiotika.
- Brug kateteret til at tømme patientens blære helt før instillation af ADSTILADRIN. Kateteret må ikke fjernes.
- Monter luer-lock-enden af kateteradapteren på sprøjten med ADSTILADRIN, og indsæt den tilspidsede ende af kateteradapteren i kateterets tragtåbning.
- 75 ml ADSTILADRIN instilleres langsomt i blæren via kateteret. Sørg for, at hele volumen administreres.
- Efter instillation skal kateteret fjernes.
- ADSTILADRIN skal forblive i blæren i 1 time. I løbet af denne times opholdstid skal patienten skifte stilling cirka hvert 15. minut fra venstre til højre side, til rygleje og til maveleje for at maksimere eksponeringen af blærens overflade. Hvis patienten får

blærekramper eller oplever for tidlig vandladning i løbet af opholdstiden, kan patientens stillingsskift justeres eller afbrydes.

- Tøm ADSTILADRIN ud af blæren som en del af den rutinemæssige blæretømning, eller lad patienten lade vandet og tømme blæren helt, når der er gået 1 time.
- Urinen fra vandladningen skal desinficeres i 15 minutter med en halv liter virusdræbende middel, før den skylles ud i toilettet. Dette skal gøres de første 2 dage efter hver behandling.

Foranstaltninger i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for nadofaragene firadenovec, herunder kontakt med hud, øjne og slimhinder, skal undgås.

- I tilfælde af utilsigtet eksponering af huden skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter.
- I tilfælde af utilsigtet eksponering af øjnene skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.
- I tilfælde af utilsigtet indtagelse, skal munden straks skylles, og der skal drikkes rigeligt med vand.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, der har været i kontakt med ADSTILADRIN, skal placeres i beholdere til biologisk farligt affald til destruktions. Udstyr, der ikke er til engangsbrug, skal dekontamineres i henhold til centerets standardprocedurer for biologisk farligt materiale.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER OG FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.