

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADSTILADRIN 3×10^{11} Viruspartikel/ml Suspension zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Nadofaragen firadenovec ist ein Gentherapeutikum, welches das Gen für die Expression des humanen Interferon-alfa-2b (IFN α 2b)-Proteins in die Blasenzellen einschleust. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden rekombinanten adenoviralen Vektor vom Typ 5, der die cDNA des Transgens für IFN α 2b unter der Kontrolle des Cytomegalovirus-Immediate-Early-Promotors enthält.

Nadofaragen firadenovec wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 20 ml Suspension von Nadofaragen firadenovec in einer Konzentration von 3×10^{11} Viruspartikeln (VP)/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 9,6 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur intravesikalen Anwendung.

Opaleszierende, farblose Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADSTILADRIN wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-unempfindlichem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma *in situ* (CIS) mit oder ohne papilläre Tumore.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss in qualifizierten Behandlungszentren unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit NMIBC initiiert und durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von ADSTRILADRIN beträgt 75 ml mit einer Konzentration von 3×10^{11} Viruspartikeln (VP)/ml. Die Behandlung wird als intravesikale Instillation alle drei (3) Monate durchgeführt.

Die maximale Dauer der Behandlung soll sich am individuellen klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten und an der Verträglichkeit orientieren. Das Ansprechen soll vor jeder Instillation neu bewertet werden, und das Arzneimittel muss bei Auftreten eines hochgradigen (HG) Rezidivs oder einer nicht akzeptablen Toxizität abgesetzt werden.

Vorbehandlung mit Anticholinergika

Es wird vor jeder Instillation eine Vorbehandlung mit einer Einzeldosis eines anticholinergen Arzneimittels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADSTILADRIN bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet BCG-unempfindliches NMIBC mit CIS mit oder ohne papilläre Tumore keinen relevanten Nutzen von ADSTILADRIN bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

ADSTILADRIN ist ausschließlich für die intravesikale Instillation bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

ADSTILADRIN muss vor der Verabreichung aufgetaut und für die intravesikale Instillation vorbereitet werden. Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Intravesikale Instillation

- Führen Sie einen geraden intermittierenden Blasenkatheter (Einmalkatheter) mit einer proximalen Trichteröffnung, die den Luer-Lock-Adapter aufnehmen kann, unter aseptischen Bedingungen in die Blase ein. Verwenden Sie nur Katheter aus Vinyl/PVC (unbeschichtet oder mit Hydrogel-Beschichtung), rotem Gummi (Latex) oder Silikon zur Instillation von ADSTILADRIN. Verwenden Sie keine Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind..
- Verwenden Sie den Katheter, um die Blase vor der Instillation vollständig zu entleeren. Entfernen Sie den Katheter nicht. Er muss für die Instillation des Arzneimittels an seinem Platz verbleiben.
- Befestigen Sie das Luer-Lock-Ende des Katheteradapters an der Spritze mit ADSTILADRIN und führen Sie das konische Ende des Katheteradapters in die Trichteröffnung des Katheters ein.
- Lassen Sie langsam 75 ml ADSTILADRIN über den Katheter in die Blase fließen und achten Sie darauf, dass die gesamte Menge vollständig verabreicht wird.
- Entfernen Sie den Katheter nach der Instillation.
- ADSTILADRIN muss 1 Stunde lang in der Blase verbleiben. Während der einstündigen Verweildauer muss der Patient von links nach rechts umgelagert sowie auf den Rücken und

auf den Bauch gelegt werden, um eine maximale Exposition der Blasenwand zu erreichen. Die Umlagerung des Patienten muss etwa alle 15 Minuten erfolgen. Wenn der Patient während der Verweildauer Blasenkrämpfe bekommt oder sich vorzeitig Flüssigkeit löst, kann die Umlagerung des Patienten entsprechend angepasst oder beendet werden.

- Das ADSTILADRIN muss über den Blasenkatheter aus der Blase entfernt werden, oder der Patient kann nach Ablauf einer Stunde Wasser lassen und die Blase vollständig entleeren.
- Der abgegebene Urin muss mit 2 Tassen eines viruzid wirkenden Mittels (z. B. ein Haushaltsbleichmittel) 15 Minuten lang desinfiziert werden, bevor die Toilette gespült wird. Die Patienten sind anzuweisen, diese Prozedur in den ersten 2 Tagen nach jeder Behandlung bei jeder Blasenentleerung durchzuführen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Risiko des Auftretens von muskelinvasiven und metastasierenden Blasenkarzinomen bei Aufschub der Zystektomie

Der Aufschub einer Zystektomie bei Patienten mit einem BCG-unempfindlichen CIS mit oder ohne papilläre Tumoren könnte zur Entstehung eines muskelinvasiven oder metastasierenden Blasenkarzinoms führen.

Von den 107 Patienten mit CIS, die in Studie CS-003 mit ADSTILADRIN behandelt wurden, zeigten 7,5 % (n = 8) eine Progression zu einem muskelinvasiven (pT2 oder größer) und/oder mit Lymphknotenmetastasen verbundenen (pN+) Blasenkarzinom. Bei vier Patienten lag während der Behandlung zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs eine Progression vor, wobei der mediane Zeitraum von der ersten Dosis bis zur Progression 686 Tage (Spanne: 76 -1178) betrug. Die übrigen vier Patienten wurden zum Zeitpunkt der Zystektomie höhergestuft; der mediane Zeitraum von einem persistierenden oder rezidivierenden CIS bis zur Zystektomie betrug 235 Tage (Spanne: 64-335).

Wenn Patienten mit CIS, die für eine Zystektomie infrage kommen, nach 3 Monaten kein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung zeigen oder ein Rezidiv haben, ist eine Zystektomie in Erwägung zu ziehen. Das Risiko für die Entstehung eines muskelinvasiven oder metastasierenden Blasenkarzinoms bei einem persistierenden CIS steigt, je länger die Zystektomie aufgeschoben wird.

Harnwegsinfektion

Vor jeder Blaseninstillation mit ADSTILADRIN muss eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden (eine Entzündung der Blasenschleimhaut kann das Risiko für eine Verbreitung von ADSTILADRIN über die Blutbahn erhöhen). Wird während der Therapie eine Harnwegsinfektion diagnostiziert, ist die Therapie zu unterbrechen, bis der Patient asymptomatisch und die Antibiotika-Behandlung abgeschlossen ist.

Immunsuppression, Immunschwäche oder bestehende Schwangerschaft bei medizinischem Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal mit supprimiertem oder geschwächtem Immunsystem oder bestehender Schwangerschaft darf ADSTILADRIN weder zubereiten oder verabreichen noch damit in Kontakt kommen, weil das theoretische Risiko einer Adenovirus-Infektion besteht (siehe Abschnitt 6.6).

Patienten mit Immunsuppression oder Immunschwäche

Patienten mit geschwächtem Immunsystem und solche, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, dürfen nicht mit ADSTILADRIN in Kontakt kommen, weil das theoretische Risiko einer Adenovirus-Infektion besteht.

Vektorausscheidung (*Vector Shedding*)

Die Patienten sind anzuweisen, vor dem Wasserlassen zwei Tassen eines viruzid wirkenden Mittels (z. B. ein Haushaltsbleichmittel wie 5 %iges Natriumhypochlorit) in die Toilettenschüssel zu geben und 15 Minuten zu warten, bevor die Toilette gespült wird. Dies muss in den ersten 2 Tagen nach jeder Behandlung gemacht werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich nach jedem Toilettengang die Hände zu waschen.

Harnwegsverletzung und -kontamination

Aufgrund der intravesikalen Verabreichung ist darauf zu achten, dass die Harnwege nicht verletzt werden oder keine Verunreinigungen in die Harnwege eingeschleppt werden.

Verhütungsmaßnahmen bei Männern und Frauen

Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Behandlung und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden, um ihre Sexualpartner nicht dem Virus auszusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine zuverlässige (doppelte) Verhütungsmethode anwenden, um das theoretische Risiko einer Exposition fetaler Zellen gegenüber dem Virus auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Patienten, die mit ADSTILADRIN behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden.

Vorbehandlung mit Anticholinergika

Es wird vor jeder Instillation eine Vorbehandlung mit einer Einzeldosis eines anticholinergen Arzneimittels empfohlen (sofern keine Kontraindikation besteht), um das Potenzial für eine Blasenreizung zu verringern und eine vorzeitige Blasenentleerung zu verhindern.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

ADSTILADRIN enthält Polysorbat 80, das allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Verhütungsmaßnahmen bei Männern und Frauen

Bei gebärfähigen Frauen soll vor Beginn der ADSTILADRIN-Behandlung überprüft werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt.

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine zuverlässige (doppelte) Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Behandlung und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nadofaragen firdenovec bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). ADSTILADRIN darf während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Nadofaragen firdenovec aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nadofaragen firdenovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit ADSTILADRIN verzichtet werden soll / die Behandlung mit ADSTILADRIN zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Über die möglichen Auswirkungen von Nadofaragen firdenovec auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADSTILADRIN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Anzeichen und Symptome im unteren Harntrakt, die mit dem intravesikalen Instillationsverfahren zusammenhängen: Absonderung an der Instillationsstelle (33,1 %), Blasenspasmus (19,7 %), Harndrang (18,5 %), Hämaturie (16,6 %), Dysurie (15,9 %), Harnwegsinfektion (14,6 %), Schmerzen im unteren Harntrakt (10,8 %) und Pollakisurie (9,6 %). Darüber hinaus wurden andere Nebenwirkungen wie Ermüdung (23,6 %), Fieber (15,9 %), Schüttelfrost (15,3 %), Kopfschmerzen (15,3 %) und Diarrhö (10,8 %) ebenfalls häufig gemeldet.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) waren Harndrang (1,3 %), Synkope (0,6 %), Hypertonie (0,6 %), Blasenspasmus (0,6 %) und Harninkontinenz (0,6 %).

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Synkope (0,6 %).

Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 1,3 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Absonderung an der Instillationsstelle (0,6 %) und Blasen spasmus (0,6 %).

Die Häufigkeit einer Behandlungsunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 34,4 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, waren Absonderung an der Instillationsstelle (24,2 %), Harndrang (8,3 %), Blasen spasmus (8,3 %) und Harninkontinenz (2,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der pivotalen, einarmigen Studie CS-003 wurde ADSTRILADRIN 157 Patienten verabreicht. Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit BCG-unempfindlichem NMIBC festgestellt wurden. Sofern nicht anders angegeben ist, basieren die Nebenwirkungshäufigkeiten auf den Häufigkeiten aller Nebenwirkungen, welche bei 157 Patienten festgestellt wurden, die während einer medianen Behandlungsdauer von 3,4 Monaten in der klinischen Studie CS-003 mit Nadofaragen firadenovec behandelt wurden. Die Nebenwirkungshäufigkeiten in der klinischen Studie CS-003 basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen aller Ursachen, wobei die Ereignisse für eine Nebenwirkung teilweise andere Ursachen als das Arzneimittel haben können, wie z. B. die Erkrankung selbst, das Instillationsverfahren, andere Medikamente oder unabhängige Ursachen.

Die Nebenwirkungen werden gemäß dem MedDRA-Systemorganklassifizierungssystem und der Häufigkeitsgruppierung eingestuft. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Synkope, Schwindelgefühl, Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerz ¹
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Stuhldrang, Gastrointestinale Schmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrose, Allergische Dermatitis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Muskuläre Schwäche, Muskuloskeletale Steifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Blasenspasmus, Harndrang, Hämaturie ² , Dysurie, Schmerzen im unteren Harnwegsbereich ³ , Pollakisurie
	Häufig	Harninkontinenz ⁴ , Nykturie, Harnretention, Harnwegsblutung, Anomaler Uringeruch, Nichtinfektiöse Zystitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Vulvovaginale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Absonderung an der Instillationsstelle, Ermüdung ⁵ , Fieber, Schüttelfrost,
	Häufig	Schmerz, Grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Arzneimittelunverträglichkeit
Untersuchungen	Häufig	Vermehrte Urinausscheidung

1 umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und abdominales Unwohlsein

2 umfasst Hämaturie und Blut im Urin

3 umfasst Blasenschmerzen, Harnröhrenschmerz, Blasenbeschwerden und Blasenreizung

4 umfasst Harninkontinenz und Dranginkontinenz

5 umfasst Ermüdung und Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Synkope (0,6 %) wurde als eine Nebenwirkung gemeldet, die 4 Tage nach der Behandlung eintrat. Ein durch Bewusstseinsverlust bedingter Sturz führte zu Verletzungen, die eine dringende medizinische Behandlung erforderten. Die Synkope klang 3 Tage nach Beginn ab und trat bei den nachfolgenden Behandlungen nicht mehr auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von ADSTILADRIN in klinischen Studien vor. Im Falle einer vermuteten Überdosierung ist der Patient engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu beobachten, symptomatisch zu behandeln und gegebenenfalls mit supportiven Maßnahmen zu unterstützen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel. Antineoplastische Zell- und Gentherapie. ATC-Code: L01XL10.

Wirkmechanismus

ADSTILADRIN ist eine auf einem nicht-replizierenden rekombinanten adenoviralen Vektor vom Typ 5 basierende Gentherapie, die das Transgen für humanes IFN α 2b enthält. Die intravesikale Verabreichung von ADSTILADRIN bewirkt die Einschleusung von Viruspartikeln in die Tumorzellen und in das Urothel, das die luminale Blasenwand auskleidet. Dies führt zur Expression von IFN α 2b-Protein durch diese Zellen. In den transduzierten Zellen wird die Virus-DNA nicht in das Genom integriert. Die Behandlung mit Nadofaragen firadenovec hat in Mäusen mit Blasen (Krebszell)-Xenograften antitumorale Effekte gezeigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der pharmakodynamische Marker IFN α 2b war im Urin aller Patienten in den Phase-I- und Phase-II-Studien vorhanden, außer bei zwei Patienten, welche in der Phase-I-Studie die niedrigste Dosisstufe (3×10^9 VP/ml) erhielten. Das IFN α 2b-Protein war bis zu Tag 12 nach der Behandlung im Urin nachweisbar.

Bei einer Untergruppe von Patienten (4 von 17) in der Phase-I-Studie wurden quantifizierbare Mengen des IFN α 2b-Proteins im Serum nachgewiesen. Die Exposition war gering und vorübergehend, mit einer maximalen Expositionsdauer von 96 Stunden nach der Verabreichung der Dosis. In der Phase-II-Studie hatten 12 von 40 Patienten in Monat 1, Tag 2 sowie 2 von 40 Patienten bis Tag 12 messbare Mengen des IFN α 2b-Proteins im Serum.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ADSTILADRIN wurde in Studie CS-003 (NCT02773849), einer offenen, einarmigen, multizentrischen, pivotalen Studie, an 157 Patienten mit hochgradigem BCG-unempfindlichem NMIBC untersucht. Die Studie schloss 107 Patienten mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne begleitende hochgradige Ta- oder T1-Tumore (CIS \pm Ta/T1) ein. 103 dieser Patienten wurden im Hinblick auf die Wirksamkeit ausgewertet.

Ein BCG-unempfindliches Hochrisiko-NMIBC war definiert als eine persistierende Erkrankung nach adäquater BCG-Therapie, als das Auftreten eines Rezidivs nach einem anfangs tumorfreien Status im Anschluss an eine adäquate BCG-Therapie oder als eine T1-Erkrankung nach einem einmaligen BCG-Induktionszyklus. Eine adäquate BCG-Therapie war definiert als die Verabreichung von mindestens fünf von sechs Dosen eines initialen Induktionszyklus plus entweder mindestens zwei von drei Dosen einer Erhaltungstherapie oder mindestens zwei von sechs Dosen eines zweiten Induktionszyklus. Alle Patienten hatten sich vor der Behandlung einer transurethralen Resektion des Blasentumors (TURBT) unterzogen, um den gesamten resezierbaren Tumor (Ta- und T1-Komponenten) zu entfernen. Ein nicht vollständig resezierbares residuales CIS (Tis-Komponenten) war erlaubt. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit extravasikalen (d. h. in der Urethra, im Ureter oder im Nierenbecken auftretenden), muskelinvasiven (T2-T4) oder metastasierenden Urothelialkarzinomen.

Das primäre Ziel war die Bewertung der Rate eines vollständigen Ansprechens (CR, *complete response*) (definiert als negative Ergebnisse bei der Zystoskopie, ggf. mit TURBT/Biopsien, und bei der Urinzytologie). Das sekundäre Ziel war die Bewertung der Dauer des CR.

Der Krankheitsstatus wurde alle 3 Monate mittels Zystoskopie, Zytologie und Biopsien beurteilt, wenn dies klinisch angezeigt war. Bei Patienten, die nach 12 Monaten weiterhin ein Ansprechen zeigten, wurden obligatorische Blasenbiopsien durchgeführt.

Bei Fehlen eines hochgradigen Rezidivs erhielten die Patienten alle drei Monate eine Behandlung mit ADSTILADRIN (75 ml als intravesikale Instillation mit 3×10^{11} Viruspartikeln/ml, siehe Abschnitt 4.2) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Allen Patienten wurde eine Weiterbehandlung mit ADSTILADRIN angeboten, wenn kein hochgradiges Rezidiv vorlag, und sie wurden unabhängig von einer Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach der ersten Dosis im Hinblick auf die Sicherheit nachbeobachtet.

Die Studienpopulation der Wirksamkeitsstudie mit CIS (n = 103) wies ein Medianalter von 71 Jahren (Spanne 44 bis 89 Jahre) auf, wobei 76,7 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 88,3 % der Patienten waren männlich und 11,7 % weiblich. Die Tumormuster bei Studieneintritt waren CIS mit T1 (4,9 %), CIS mit hochgradigem Ta (18,4 %) und CIS allein (76,7 %). Die mediane Anzahl vorausgegangener BCG-Instillationen betrug 12 (Spanne 8 bis 18).

ADSTILADRIN erfüllte den primären Endpunkt eines vollständigen Ansprechens in Monat 3 bei Patienten mit CIS ± Ta/T1.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse von Studie CS-003

Wirksamkeitsparameter	ADSTILADRIN (n = 103)
Rate des vollständigen Ansprechens^a nach 3 Monaten, % (n)	53,4 % (55)
(95 %-KI)	(43,3; 63,3)
Dauer des Ansprechens^b	-
Median in Monaten ^c (Spanne)	9,7 (3, 61)
% (n) mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten ^d	45,5 % (25)

^a Eine CR war erreicht, wenn die Urinzytologie negativ war, bei der Zystoskopie keine Läsionen zu sehen waren und/oder Biopsien der Blase (sofern durchgeführt) negativ waren.

^b Basierend auf 55 Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichten.

^c Spiegelt den Zeitraum seit Erreichen eines vollständigen Ansprechens wider.

^d Nennwert für den Besuch zur Wirksamkeitsbeurteilung ab dem Zeitpunkt der ersten ADSTILADRIN-Instillation.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für ADSTILADRIN eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von malignen Blasenepithelneoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei den Patienten in den Phase-I- und Phase-II-Studien wurde keine nachweisbare systemische Exposition gegenüber Vektor-DNA festgestellt, mit Ausnahme von 1 von 40 Patienten in der Phase-II-Studie.

Vektorspezifische DNA war im Urin der meisten Patienten der Phase-I-Studie und im Urin aller Patienten der Phase-II-Studie vorhanden. Das Auftreten korrelierte mit der Dosisstärke. Die vektorspezifische DNA war in der Phase-I-Studie mindestens 14 Tage und in der Phase-II-Studie mindestens 12 Tage präsent. In der Phase-II-Studie waren 3 von 23 Patienten (13 %) positiv für vektorspezifische DNA, bevor die zweite Dosis verabreicht wurde.

Der sonstige Bestandteil Syn3NODA verbessert die effiziente Einschleusung des Adenovirus in die Urothelzellen. Die systemische Exposition gegenüber Syn3NODA wurde in der Phase-I-Studie untersucht und erwies sich als kurzfristig. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 8,4 Stunden und es gab keine Anzeichen für eine Retention.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Affen verursachte intravesikal verabreichtes Nadofaragen firadenovec nach der ersten und zweiten Dosis eine leichte bis mittelschwere Harnwegsentzündung, die eine chronische Entzündung in der Tunica muscularis, Ulzerationen und Gewebeveränderungen (Urothelhyperplasie und zytoplasmatische Vakuolisierung) einschloss. Nach einer zweimonatigen Erholungsphase im Anschluss an die zweite Dosis wurde teilweise ein Rückgang beobachtet, wobei bei einigen Tieren noch eine minimale Urothelentzündung und Fibrose in der Lamina propria der Blase vorhanden war.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Nadofaragen firadenovec durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Nadofaragen firadenovec durchgeführt. Nach intravesikaler Verabreichung verteilte sich der sonstige Bestandteil Syn3NODA in den Ovarien und im Uterus von weiblichen Ratten sowie in den Hoden und in der Prostata von männlichen Kaninchen. Nadofaragen firadenovec verteilte sich nach intravesikaler Verabreichung in den Ovarien weiblicher Affen und in den Hoden männlicher Affen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Syn3NODA wurden keine mit der Behandlung zusammenhängenden makroskopischen oder histopathologischen Befunde in den Fortpflanzungsgeweben von Ratten (IV-Studie, nur Syn3NODA) oder Cynomolgus-Affen (Studie mit intravesikaler Anwendung) bei Expositionen bis zum 143-Fachen bzw. 124-Fachen, 47-Fachen und 57-Fachen der klinischen systemischen Fläche unter der Kurve (*Area under curve*, AUC) bei weiblichen und männlichen Affen bzw. bei weiblichen und männlichen Ratten festgestellt. In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe von Nadofaragen firadenovec wurden keine mit der Behandlung zusammenhängenden makroskopischen oder histopathologischen Befunde in den Fortpflanzungsgeweben von Cynomolgus-Affen bei Expositionen bis zum 11-Fachen der klinischen systemischen Dosis festgestellt.

Syn3NODA erwies sich sowohl bei *In-vitro*-Assays (bakterielle Mutagenität und Chromosomenaberration in menschlichen Lymphozyten) als auch in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Ratten als nicht genotoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Syn3NODA ([N-(3-Cholamidopropyl)-N-(3-Lactobionamidopropyl)]-cholamid)
Citronensäure-Monohydrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 330)
Natriumcitrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Hydroxypropylbetadex (E 459)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 339)
Trometamol (zur Einstellung des pH-Werts)
Saccharose
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (E 511)
Glycerin (E 422)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind, dürfen nicht verwendet werden. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Vorübergehende Aufbewahrungsbedingungen für ungeöffnete Durchstechflaschen

Das Arzneimittel kann für maximal drei Monate bei -20 ± 5 °C aufbewahrt werden, wobei das auf der Durchstechflasche und dem Umkarton aufgedruckte ursprüngliche Verfalldatum nicht überschritten werden darf.

Bei einer Aufbewahrung bei -20 ± 5 °C ist das Datum des Aufbewahrungsbegins bei -20 ± 5 °C zu notieren. Außerdem muss auf dem Umkarton das Datum vermerkt werden, bis zu dem das Arzneimittel entsorgt werden muss, wenn es nicht verwendet wird. Zwischen diesen Terminen müssen drei Monate liegen, wobei das ursprüngliche Verfalldatum nicht überschritten werden darf. Dieses Entsorgungsdatum ersetzt das ursprüngliche Verfalldatum.

Sobald der Auftauvorgang der Durchstechflasche begonnen hat, kann ADSTILADRIN folgendermaßen aufbewahrt werden:

- gekühlt bei 2 – 8 °C für insgesamt sieben Tage, und
- bei Raumtemperatur für maximal 24 Stunden, jeweils einschließlich der Auftauzeit.
- Durchstechflaschen nach Auftaubeginn nicht mehr einfrieren.

Ein Wechsel der Lagerung der Durchstechflaschen zwischen Kühlschranktemperatur und Raumtemperatur ist möglich, sofern die zulässige Gesamtlagerdauer je Bedingung eingehalten wird (24 Stunden bei Raumtemperatur und 7 Tage im Kühlschrank, einschließlich der Auftauzeit).

Gebrauchsstabilität nach der Entnahme aus der Durchstechflasche

Wenn die Suspension nicht unmittelbar nach der Entnahme verabreicht werden kann, kann die Lösung in Spritzen für bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) lichtgeschützt aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter -60 °C lagern.

Die Durchstechflaschen lichtgeschützt aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen für ungeöffnete Durchstechflaschen und nach der Entnahme aus der Durchstechflasche, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Suspension zur intravesikalen Anwendung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche aus klarem Typ-1-Glas mit einem Brombutyl-Gummistopfen, der mit einem manipulationssicheren Aluminium-Crimpverschluss versiegelt ist.

Jeder Umkarton enthält vier Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

- Verschüttetes ADSTILADRIN muss 30 Minuten lang mit einem viruzid wirkenden Mittel (z. B. mit einem Desinfektionsmittel wie 5 %iges Natriumhypochlorit oder Wasserstoffperoxid) behandelt werden. Für den Fall, dass etwas verschüttet wird, muss Desinfektionsmittel im Vorbereitungsbereich und im Patientenzimmer vorhanden sein.
- Bei der Handhabung oder Verabreichung von ADSTILADRIN muss eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Schürze oder Schutzkleidung) getragen werden.
- Medizinisches Fachpersonal mit supprimiertem oder geschwächtem Immunsystem oder bestehender Schwangerschaft darf ADSTILADRIN weder zubereiten oder verabreichen noch damit in Kontakt kommen.

Auftauen und Auftauzeit

Auftauen bei Raumtemperatur:

Gefrorene Durchstechflaschen tauen außerhalb des Kartoneinsatzes bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) in etwa 3 – 5 Stunden auf (innerhalb des Kartoneinsatzes in 8 – 10 Stunden). Die Durchstechflaschen vor Licht schützen, auch beim Auftauen außerhalb des Kartoneinsatzes.

Auftauen im Kühlschrank:

Gefrorene ADSTILADRIN-Durchstechflaschen tauen außerhalb des Kartoneinsatzes in etwa 4 – 5 Stunden auf, wenn sie in den Kühlschrank gestellt werden (bis 8 °C) (innerhalb des Kartoneinsatzes in 11 – 13 Stunden). Die Zeit, die benötigt wird, um aufgetautes ADSTILADRIN anschließend auf Raumtemperatur zu bringen, beträgt außerhalb des Kartoneinsatzes etwa 2 Stunden und 30 Minuten (innerhalb des Kartoneinsatzes 6 Stunden).

Die Durchstechflaschen dürfen keinen höheren Temperaturen ausgesetzt werden.

Alle vier Durchstechflaschen sind auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Die Suspension ist klar bis leicht opaleszierend und kann opaleszierende Sprengel enthalten. Die Suspension darf nicht

verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel oder eine Verfärbung aufweist. Vorsichtig mischen. Nicht schütteln.

Sobald der Auftauvorgang begonnen hat (bei 2 – 8 °C und/oder bei Raumtemperatur), müssen Datum und Uhrzeit, zu denen das Arzneimittel unter den angegebenen Lagerungsbedingungen aufbewahrt oder aus dieser Lagerung genommen wurde, auf dem Karton vermerkt werden. Bei der Entnahme des Arzneimittels muss die verbleibende Zeit unter den spezifischen Lagerungsbedingungen auf dem Umkarton vermerkt werden.

Für die Instillation benötigte Materialien

- Vier (4) aufgetaute Durchstechflaschen ADSTILADRIN.
- Vier (4) belüftete Durchstechflaschenadapter (20 mm), die für eine 30R-Durchstechflasche geeignet sind.
- Zwei (2) Standard-Luer-Lock-Spritzen aus Polypropylen mit 50 oder 60 ml Fassungsvermögen oder eine (1) Luer-Lock-Spritze mit mindestens 75 ml Fassungsvermögen (max. 100 ml)
- Zwei (2) Luer-Lock-Adapter:
 - Ein (1) gerader oder intermittierender Einweg-Blasen Katheter mit einer proximalen Trichteröffnung, die den Luer-Lock-Adapter aufnehmen kann.
 - Es dürfen nur Katheter aus Vinyl/PVC (unbeschichtet oder mit Hydrogel-Beschichtung), rotem Gummi (Latex) oder Silikon zur Instillation von ADSTILADRIN verwendet werden. Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind, dürfen nicht verwendet werden.

Bei der Handhabung sind die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen für biologische Gefahrenstoffe zu beachten. Medizinisches Fachpersonal mit supprimiertem oder geschwächtem Immunsystem oder bestehender Schwangerschaft darf ADSTILADRIN weder zubereiten oder verabreichen noch damit in Kontakt kommen.

Vorbereitung

1. Entfernen Sie unter Anwendung einer aseptischen Vorgehensweise die Kappe von einer Durchstechflasche ADSTILADRIN und bringen Sie gemäß den Anweisungen des Herstellers einen belüfteten Adapter an.
2. Befestigen Sie die Spritze am Adapter der Durchstechflasche und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf. Wiederholen Sie die Schritte 1 bis 2 für die restlichen drei (3) Durchstechflaschen, bis 75 ml in eine (1) oder zwei (2) Spritzen aufgezogen sind. Das Volumen in den Spritzen muss nicht gleich sein.
3. Entsorgen Sie restliches Volumen gemäß den Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung (siehe weiter unten „Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels“).
4. Verabreichen Sie ADSTILADRIN innerhalb von 6 Stunden nach dem Aufziehen in die Spritze.

Instillation von ADSTILADRIN in die Blase

- Vor jeder Instillation von ADSTILADRIN wird eine Vorbehandlung mit einem anticholinergen Arzneimittel empfohlen.
- ADSTILADRIN muss vor der Verabreichung Raumtemperatur angenommen haben.
- Bevor ADSTILADRIN dem Patienten verabreicht wird, führen Sie einen geraden oder intermittierenden Blasen Katheter mit einer proximalen Trichteröffnung, die für den Luer-Lock-Adapter geeignet ist, unter aseptischen Bedingungen in die Blase ein.
- Es dürfen nur Katheter aus Vinyl/PVC (unbeschichtet oder mit Hydrogel-Beschichtung), rotem Gummi (Latex) oder Silikon zur Instillation von ADSTILADRIN verwendet werden. Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind, dürfen nicht verwendet werden.
- Verwenden Sie den Katheter, um die Blase des Patienten vor der Instillation vollständig zu entleeren. Entfernen Sie den Katheter nicht.

- Befestigen Sie das Luer-Lock-Ende des Katheteradapters an der Spritze mit ADSTILADRIN und führen Sie das konische Ende des Katheteradapters in die Trichteröffnung des Katheters ein.
- Lassen Sie langsam 75 ml ADSTILADRIN über den Katheter in die Blase fließen und achten Sie darauf, dass die gesamte Menge vollständig verabreicht wird.
- Entfernen Sie den Katheter nach der Instillation.
- ADSTILADRIN muss 1 Stunde lang in der Blase verbleiben. Während der einstündigen Verweildauer muss der Patient alle 15 Minuten von links nach rechts umgelagert sowie auf den Rücken und auf den Bauch gelegt werden, um eine maximale Exposition der Blasenwand zu erreichen. Wenn der Patient während der Verweildauer Blasenkrämpfe bekommt oder sich vorzeitig Flüssigkeit löst, kann die Umlagerung des Patienten entsprechend angepasst oder beendet werden.
- Das ADSTILADRIN muss über den Blasenkatheter aus der Blase entfernt werden, oder der Patient kann nach Ablauf einer Stunde Wasser lassen und die Blase vollständig entleeren.
- Der abgegebene Urin muss mit 2 Tassen eines viruzid wirkenden Mittels (z. B. ein Haushaltsbleichmittel) 15 Minuten lang desinfiziert werden, bevor die Toilette gespült wird. Die Patienten sind anzuweisen, diese Prozedur in den ersten 2 Tagen nach jeder Behandlung bei jeder Blasenentleerung durchzuführen.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Ein versehentlicher Kontakt mit Nadofaragen firadenovec, einschließlich Kontakt mit Haut, Augen und Schleimhäuten, ist zu vermeiden.

- Bei versehentlichem Hautkontakt muss die betroffene Stelle mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden.
- Bei versehentlichem Augenkontakt ist die betroffene Stelle mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser zu spülen.
- Bei versehentlichem Verschlucken sofort den Mund ausspülen und reichlich Wasser trinken.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das mit ADSTILADRIN in Berührung gekommen ist, muss zur Vernichtung in Entsorgungsbehältern für biogefährliches Abfallmaterial gesammelt werden. Gegenstände, bei denen es sich nicht um Einwegartikel handelt, müssen gemäß den Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung für biologische Gefahrenstoffe dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Amager Strandvej 405
 2770 Kastrup
 Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2035/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [*Periodic Safety Update Reports* (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen nachfolgenden Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle nachfolgenden vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von ADSTILADRIN bei erwachsenen Patienten mit BCG-unempfindlichem NMIBC mit CIS, mit oder ohne papilläre Tumoren legt der Zulassungsinhaber den vorläufigen klinischen Studienbericht der laufenden, randomisierten, multizentrischen, offenen Phase III Studie ABLE-22 vor, einschließlich der Daten aus Arm 1 (Monotherapie mit Nadofaragen firadenovec): i) der CR-Rate in Monat 3 (ohne Re-Induktion) und der Dauer dieser Remissionen sowie ii) der Sicherheitsdaten.	31. März 2029

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADSTILADRIN 3×10^{11} Viruspartikel/ml Suspension zur intravesikalen Anwendung
Nadofaragen firadenovec

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 20 ml Nadofaragen-firadenovec-Suspension in einer Konzentration von 3×10^{11} Viruspartikeln/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Syn3NODA, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Hydroxypropylbetadex, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Trometamol, Saccharose, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Glycerin und Wasser für Injektionszwecke. Vor der Anwendung die Packungsbeilage lesen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zur intravesikalen Anwendung.

4 Durchstechflaschen mit je 20 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Zur intravesikalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor Licht schützen. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

Unter -60 °C lagern.

Unten kann die verbleibende Haltbarkeitsdauer unter verschiedenen Aufbewahrungsbedingungen eingetragen werden.

Datum des Wechsels zu -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Neues Haltbarkeitsdatum (drei Monate nach dem Wechsel zu -20 ± 5 °C): _ / _ / _.

Nach Auftaubeginn:

Temp.	Start - Datum + Uhrzeit	Ende - Datum + Uhrzeit	Verbleibende Zeit

Nach dem Auftauen darf die Gesamtaufbewahrungsdauer unter jeder Bedingung 7 Tage bei 2 – 8 °C und 24 Stunden bei 20 – 25 °C nicht überschreiten.

Nicht wieder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das mit ADSTILADRIN in Berührung kam, muss zur Vernichtung in Entsorgungsbehältern für biogefährliches Abfallmaterial gesammelt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2035/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADSTILADRIN 3×10^{11} Viruspartikel/ml Suspension zur intravesikalen Anwendung
Nadofaragen firadenovec

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 20 ml Nadofaragen-firadenovec-Suspension in einer Konzentration von 3×10^{11} Viruspartikeln (VP)/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Syn3NODA, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Polysorbat 80, Hydroxypropylbetadex, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Trometamol, Saccharose, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Glycerin und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zur intravesikalen Anwendung.

20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Zur intravesikalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor Licht schützen. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

Unter -60 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das mit ADSTILADRIN in Berührung kam, muss zur Vernichtung in Entsorgungsbehältern für biogefährliches Abfallmaterial gesammelt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/26/2035/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADSTILADRIN 3×10^{11} Viruspartikel/ml Suspension zur intravesikalen Anwendung Nadofaragen firadenovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADSTILADRIN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADSTILADRIN beachten?
3. Wie ist ADSTILADRIN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADSTILADRIN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADSTILADRIN und wofür wird es angewendet?

ADSTILADRIN ist ein genterapeutisches Produkt, das den Wirkstoff Nadofaragen firadenovec enthält.

ADSTILADRIN wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung eines nicht muskelinvasiven Blasenkrebses angewendet. Beim nicht muskelinvasiven Blasenkrebs befinden sich Krebszellen in dem Gewebe, das die Blasenwand auskleidet, haben sich aber noch nicht in die Blasenwand ausgebreitet. Es wird bei Erwachsenen angewendet, deren Krebs auf eine Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG, eine Lösung zur Behandlung von Blasenkrebs, die das Immunsystem, das natürliche Abwehrsystem des Körpers, anregt) nicht angesprochen hat oder bei denen der Krebs nach der BCG-Behandlung wieder aufgetreten ist.

Der Wirkstoff in ADSTILADRIN, Nadofaragen firadenovec, basiert auf einem Virus, das verändert wurde, damit es sich nicht im Körper ausbreiten kann. Das Virus schleust eine funktionsfähige Kopie des Gens, das die Bauanleitung für die Herstellung des Interferon- α 2b (IFN α 2b)-Proteins enthält, in die Oberflächenzellen Ihrer Blase ein. Dadurch ist es der Blase möglich, das IFN α 2b-Protein herzustellen, welches das Wachstum der Krebszellen verlangsamt oder unterbindet und auch zur Stimulation des Immunsystems beiträgt, damit dieses die Krebszellen angreift.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADSTILADRIN beachten?

ADSTILADRIN darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nadofaragen firadenovec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es besteht das Risiko, dass sich Ihr Krebs verschlimmert, wenn sich die Operation zur vollständigen oder teilweisen Entfernung der Blase nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel verzögert.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADSTILADRIN erhalten:

- Wenn Sie immunsupprimiert oder immungeschwächt sind (d.h. wenn die Fähigkeit Ihres Immunsystems zur Bekämpfung von Infektionen herabgesetzt ist). Ihr Arzt wird beurteilen, ob Sie ADSTILADRIN erhalten sollen.
- Wenn Sie eine Harnwegsinfektion haben. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie Anzeichen für eine Infektion oder Entzündung der Harnblase oder der Nieren vor oder während der Behandlung mit ADSTILADRIN haben, wie zum Beispiel:
 - trüber oder blutiger Urin,
 - Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen,
 - Fieber,
 - Druckgefühl oder Krämpfe im Unterbauch oder unteren Rücken,
 - starker Harndrang mit häufigem Wasserlassen, auch direkt nach dem Entleeren der Blase.

Wenn bei Ihnen während der Behandlung mit ADSTILADRIN eine Harnwegsinfektion diagnostiziert wird, wird Ihr Arzt mit der Behandlung pausieren, bis Ihre Antibiotikabehandlung abgeschlossen und die Harnwegsinfektion abgeklungen ist.

Wenn einer der oben genannten Fälle auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADSTILADRIN erhalten.

Nach der Behandlung mit ADSTILADRIN:

- in den ersten 2 Tagen nach der Behandlung mit ADSTILADRIN müssen Sie vor dem Wasserlassen zwei Tassen eines Haushaltsbleichmittels (z. B. 5 %iges Natriumhypochlorit) in die Toilettenschüssel geben. Warten Sie nach dem Wasserlassen 15 Minuten, bevor Sie die Toilette spülen. Achten Sie darauf, sich nach jedem Toilettengang die Hände zu waschen. Diese Prozedur ist notwendig wegen des theoretischen Risikos, dass der Wirkstoff ADSTILADRIN für kurze Zeit über Ihren Urin ausgeschieden wird.
- Sie dürfen kein Blut, keine Organe, Gewebe oder Zellen spenden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von ADSTILADRIN bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht, da die genannte Erkrankung nur bei Erwachsenen auftritt.

Anwendung von ADSTILADRIN zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

ADSTILADRIN wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie im gebärfähigen Alter sind und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ADSTILADRIN bei Schwangeren vor. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von ADSTILADRIN während der Schwangerschaft sicher ist oder dem ungeborenen Kind schaden kann.

Gebärfähige Frauen sollen während der Behandlung mit ADSTILADRIN und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine zuverlässige (doppelte) Empfängnisverhütung anwenden (d. h. zwei Verhütungsmethoden, die gleichzeitig angewendet werden; in der Regel ist dies eine

Barrieremethode, wie z. B. Kondome, in Verbindung mit hormonellen Verhütungsmitteln). Ihr Arzt wird prüfen, ob Sie schwanger sind, bevor Sie ADSTILADRIN erhalten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ADSTILADRIN in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie während der Behandlung mit ADSTILADRIN mit dem Stillen fortfahren können.

Männer

Männer müssen während der Behandlung mit ADSTILADRIN und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis eine zuverlässige Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männer dürfen während der Behandlung mit ADSTILADRIN und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis keinen Samen spenden.

Partner behandelter Männer

Partner dürfen während der Behandlung mit ADSTILADRIN und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis nicht mit dem Samen des behandelten Mannes in Berührung kommen. Dadurch soll verhindert werden, dass Ihr Partner mit dem Virus in Kontakt kommt.

Wenn Sie eine Partnerin haben, die schwanger werden kann, muss die Partnerin während Ihrer Behandlung mit ADSTILADRIN und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine zuverlässige (doppelte) Verhütungsmethode anwenden. Dies soll das theoretische Risiko verhindern, dass Zellen eines Fetus dem Virus ausgesetzt werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethoden geeignet sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass ADSTILADRIN Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

ADSTILADRIN enthält Polysorbat 80

ADSTILADRIN enthält einen Hilfsstoff mit der Bezeichnung Polysorbat 80. Polysorbate können allergische Reaktionen auslösen.

3. Wie ist ADSTILADRIN anzuwenden?

Die Behandlung mit ADSTILADRIN wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs hat.

Die Behandlung mit ADSTILADRIN besteht aus einer Dosis von 3×10^{11} Viruspartikeln/ml mit einem Volumen von 75 ml, die in Ihre Blase verabreicht wird. Die Behandlung erhalten Sie alle drei Monate, bis Sie entweder nicht weiter auf die Behandlung ansprechen oder die Behandlung nicht mehr vertragen.

Bevor Sie ADSTILADRIN erhalten

Ihr Arzt kann Ihnen ein anderes Arzneimittel (ein sogenanntes Anticholinergikum) verabreichen, bevor Sie ADSTILADRIN erhalten. Dieses Arzneimittel wird gegeben, um eine mögliche Reizung der Blase zu reduzieren und das Wasserlassen während der Anwendung von ADSTILADRIN zu unterbinden. Nehmen Sie dieses Arzneimittel wie von Ihrem Arzt verordnet ein.

Wie Sie ADSTILADRIN erhalten

- Ein Blasenkateter (ein biegsamer Schlauch) wird in die Harnblase eingeführt, um den Urin zu entleeren.
- ADSTILADRIN wird über den Blasenkateter langsam in die Blase geleitet. Nachdem Sie die vollständige Dosis des Arzneimittels erhalten haben, wird der Kateter wieder entfernt.

- ADSTILADRIN verbleibt 1 Stunde lang in der Blase und der Arzt kann Sie auffordern, Ihre Position von links nach rechts zu verlagern und von der Rückenlage in die Bauchlage zu wechseln. Dies dient dazu sicherzustellen, dass die gesamte Blasenwand mit ADSTILADRIN in Berührung kommt.
- Wenn Sie während dieser Prozedur Blasenkrämpfe bekommen oder sich Urin löst, kann Ihr Arzt Sie eventuell bitten, Ihre Position zu ändern.
- Nach 1 Stunde wird der Arzt Ihre Blase mit einem Blasenkatheter entleeren oder Sie werden gebeten, Wasser zu lassen.

Wenn Sie eine größere Menge von ADSTILADRIN erhalten haben, als Sie sollten

Da dieses Arzneimittel Ihnen von einem Arzt verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel davon erhalten. Sollte dies dennoch der Fall sein, wird der Arzt die Symptome gegebenenfalls behandeln.

Wenn Sie einen Behandlungstermin mit ADSTILADRIN versäumen

- Rufen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels versäumen.

Wenn Sie die Anwendung von ADSTILADRIN abbrechen

Der Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels aufheben. Brechen Sie die Behandlung mit ADSTILADRIN nicht ab, es sei denn, Sie haben dies vorher mit Ihrem Arzt besprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können bei ADSTILADRIN auftreten:

In einer klinischen Studie wurde Ohnmacht (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) als Nebenwirkung beobachtet. Wenn bei Ihnen Ohnmacht auftritt, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Flüssigkeitsaustritt an der Stelle, an der das Arzneimittel verabreicht wurde (Absonderung an der Instillationsstelle),
- Müdigkeit (Fatigue),
- Fieber (Pyrexie),
- Schüttelfrost,
- Unfreiwillige Kontraktion der Blasenmuskulatur (Blasenkrampf),
- Plötzlicher Drang Urin zu lassen (Harndrang),
- Blut im Urin (Hämaturie),
- Schmerzhaftes Wasserlassen (Dysurie),
- Schmerzen in Körperteilen, die Urin sammeln und ausscheiden (Schmerzen im unteren Harntrakt),
- Abnormal häufiges Urinieren (Pollakisurie),
- Durchfall,
- Bauchschmerzen,
- Kopfschmerzen,
- Infektion in Körperteilen, die Urin sammeln und ausscheiden (Harnwegsinfektion).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen,
- Grippeähnliche Erkrankung,
- Allgemeines Unwohlsein (Unpässlichkeit),
- Arzneimittelunverträglichkeit,
- Mangelnde Kontrolle über das Wasserlassen (Harninkontinenz),
- Nächtlicher Harndrang (Nykturie),
- Unfähigkeit, die Blase vollständig zu entleeren (Harnverhalt),
- Blutungen in Körperteilen, die Urin sammeln und ausscheiden (Harnwegsblutungen),
- Anormaler Uringeruch,
- Blasenentzündung mit daraus resultierenden Schmerzen und Beschwerden beim Wasserlassen (nicht-infektiöse Zystitis),
- Brechreiz (Übelkeit),
- Erbrechen,
- Plötzlicher Stuhldrang,
- Schmerzen in Magen und Darm (gastrointestinale Schmerzen),
- Schwindelgefühl,
- Ohnmacht (Synkope),
- Missempfindungen wie Taubheit, Kribbeln, Ameisenlaufen (Parästhesien),
- Muskelschmerzen (Myalgie),
- Gelenkschmerzen (Arthralgie),
- Schmerzen in den Fingern, Zehen, Füßen, Händen (Schmerz in einer Extremität),
- Muskelschwäche,
- Steifigkeit von Muskeln, Knochen und Gelenken (Steifigkeit des Bewegungsapparats),
- Nächtliche Schweißausbrüche,
- Schweißausbrüche (Hyperhidrose),
- Allergische Hautentzündung (allergische Dermatitis),
- Bluthochdruck (Hypertonie),
- Hitzewallung
- Vermehrter Urin (erhöhte Urinausscheidung),
- Verminderter Appetit
- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, der Blutbestandteile, die für die Blutgerinnung zuständig sind (Thrombozytopenie),
- Niedrige Anzahl von Neutrophilen, eine Art der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (Neutropenie),
- Ruhelosigkeit,
- Beschwerden im Bereich von Vulva und Vagina.

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADSTILADRIN aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt, das dieses Arzneimittel vorbereitet und verabreicht:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflaschen lichtgeschützt aufbewahren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

Vor Beginn des Auftauvorgangs der Durchstechflaschen:

- Unter -60 °C lagern.
- Das Arzneimittel kann bei -20 ± 5 °C für einen Zeitraum von maximal drei Monaten aufbewahrt werden. Bei einer Aufbewahrung bei -20 ± 5 °C ist das Datum des Aufbewahrungsbegins bei -20 ± 5 °C zu notieren. Außerdem muss auf dem Umkarton das Datum vermerkt werden, bis zu dem das Arzneimittel entsorgt werden muss, wenn es nicht verwendet wird. Zwischen diesen Terminen müssen drei Monate liegen, wobei das ursprüngliche Verfalldatum nicht überschritten werden darf. Das Entsorgungsdatum ersetzt das ursprüngliche Verfalldatum.

Nach Beginn des Auftauvorgangs der Durchstechflaschen:

- Kühl lagern bei 2 – 8 °C für insgesamt 7 Tage (einschließlich Auftauzeit) und/oder
- bei Raumtemperatur für maximal 24 Stunden (einschließlich Auftauzeit) aufbewahren.

Gebrauchsstabilität nach der Entnahme aus der Durchstechflasche

Wenn die Suspension nicht unmittelbar nach der Entnahme verabreicht werden kann, kann die Lösung in Spritzen für bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) lichtgeschützt aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers.

Nähere Einzelheiten zum Auftauen sind den Informationen für medizinisches Fachpersonal am Ende dieser Packungsbeilage zu entnehmen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das mit ADSTILADRIN in Berührung gekommen ist, muss zur Vernichtung in Entsorgungsbehältern für biogefährliches Abfallmaterial gesammelt werden. Gegenstände, bei denen es sich nicht um Einwegartikel handelt, können gemäß den Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung dekontaminiert werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADSTILADRIN enthält

- Der Wirkstoff ist: Nadofaragen firadenovec. Jede Durchstechflasche enthält 20 ml Suspension in einer Konzentration von 3×10^{11} Viruspartikeln/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Syn3NODA, Citronensäure-Monohydrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 330), Natriumcitrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 331), Polysorbat 80 (E 433) (siehe Abschnitt 2 „ADSTILADRIN enthält Polysorbat 80“), Hydroxypropylbetadex (E 459), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur Einstellung des pH-Werts) (E 339), Trometamol (zur Einstellung des pH-Werts), Saccharose, Magnesiumchlorid-Hexahydrat (E 511), Glycerin (E 422) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie ADSTILADRIN aussieht und Inhalt der Packung

ADSTILADRIN ist eine Suspension zur intravesikalen Anwendung. Nach dem Auftauen ist ADSTILADRIN eine opaleszierende, farblose Suspension.

Die Durchstechflaschen sind transparente Einweg-Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas mit einem Brombutyl-Gummistopfen, der mit einem manipulationssicheren Crimpverschluss versiegelt ist.

ADSTILADRIN wird in einem Umkarton geliefert, der vier (4) 20-ml-Einweg-Durchstechflaschen enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dänemark

Hersteller

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finnland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Ferring N.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@fering.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H
Tel: +43 1 60 8080

office@ferring.at

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

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

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, Veletrovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 100
regulatory@salus.eu

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: +358 207 401 440
info@ferring.fi

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Immunsuppression, Immunschwäche oder bestehende Schwangerschaft bei medizinischem Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal mit supprimiertem oder geschwächtem Immunsystem oder bestehender Schwangerschaft darf ADSTILADRIN weder zubereiten oder verabreichen noch damit in Kontakt kommen, weil das theoretische Risiko einer Adenovirus-Infektion besteht.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

- Verschüttetes ADSTILADRIN muss 30 Minuten lang mit einem viruzid wirkenden Mittel (z. B. mit einem Desinfektionsmittel wie 5 %iges Natriumhypochlorit oder Wasserstoffperoxid) behandelt werden. Für den Fall, dass etwas verschüttet wird, muss Desinfektionsmittel im Vorbereitungsbereich und im Patientenzimmer vorhanden sein.
- Bei der Handhabung oder Verabreichung von ADSTILADRIN muss eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Schürze oder Schutzkleidung) getragen werden.

Auftauen und Auftauzeit

Auftauen bei Raumtemperatur:

Gefrorene ADSTILADRIN-Durchstechflaschen tauen außerhalb des Kartoneinsatzes bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) in etwa 3 – 5 Stunden auf (innerhalb des Kartoneinsatzes in 8 – 10 Stunden). Die Durchstechflaschen vor Licht schützen, auch beim Auftauen außerhalb des Kartoneinsatzes.

Auftauen im Kühlschrank:

Gefrorene ADSTILADRIN-Durchstechflaschen tauen außerhalb des Kartoneinsatzes in etwa 4 – 5 Stunden auf, wenn sie in den Kühlschrank gestellt werden (2 - 8 °C) (innerhalb des Kartoneinsatzes in 11 – 13 Stunden). Die Zeit, die benötigt wird, um aufgetautes ADSTILADRIN anschließend auf Raumtemperatur zu bringen, beträgt außerhalb des Kartoneinsatzes etwa 2 Stunden und 30 Minuten (innerhalb des Kartoneinsatzes 6 Stunden).

Die Durchstechflaschen dürfen keinen höheren Temperaturen ausgesetzt werden.

Alle vier Durchstechflaschen sind auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Die Suspension ist klar bis leicht opaleszierend und kann opaleszierende Sprengel enthalten. Die Suspension darf nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel oder eine Verfärbung aufweist. Vorsichtig verwirbeln. Nicht schütteln.

Sobald der Auftauvorgang begonnen hat (bei 2 – 8 °C und/oder bei Raumtemperatur), müssen Datum und Uhrzeit, zu denen das Arzneimittel unter den angegebenen Lagerungsbedingungen aufbewahrt oder aus dieser Lagerung genommen wurde, auf dem Karton vermerkt werden. Bei der Entnahme des Arzneimittels muss die verbleibende Zeit unter den spezifischen Lagerungsbedingungen auf dem Umkarton vermerkt werden.

Für die Instillation benötigte Materialien

- Vier (4) aufgetaute Durchstechflaschen ADSTILADRIN.
- Vier (4) belüftete Durchstechflaschenadapter (20 mm), die für eine 30R-Durchstechflasche geeignet sind.
- Zwei (2) Standard-Luer-Lock-Spritzen aus Polypropylen mit 50 oder 60 ml Fassungsvermögen oder eine (1) Luer-Lock-Spritze mit mindestens 75 ml Fassungsvermögen (max. 100 ml)
- Zwei (2) Luer-Lock-Adapter:
- Ein (1) gerader oder intermittierender Einweg-Blasen Katheter mit einer proximalen Trichteröffnung, die den Luer-Lock-Adapter aufnehmen kann.
- Es dürfen nur Katheter aus Vinyl/PVC (unbeschichtet oder mit Hydrogel-Beschichtung), rotem Gummi (Latex) oder Silikon zur Instillation von ADSTILADRIN verwendet werden. Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind, dürfen nicht verwendet werden.

Vorbereitung

1. Entfernen Sie unter Anwendung einer aseptischen Vorgehensweise die Kappe von einer Durchstechflasche ADSTILADRIN und bringen Sie gemäß den Anweisungen des Herstellers einen belüfteten Adapter an.
2. Befestigen Sie die Spritze am Adapter der Durchstechflasche und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf. Wiederholen Sie die Schritte 1 bis 2 für die restlichen drei (3) Durchstechflaschen, bis 75 ml in eine (1) oder zwei (2) Spritzen aufgezogen sind. Das Volumen in den Spritzen muss nicht gleich sein.
3. Entsorgen Sie restliches Volumen gemäß den allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen.
4. Verabreichen Sie ADSTILADRIN innerhalb von 6 Stunden nach dem Aufziehen in die Spritze.

Instillation von ADSTILADRIN in die Blase

- Vor jeder Instillation von ADSTILADRIN wird eine Vorbehandlung mit einem anticholinergen Arzneimittel empfohlen.
- ADSTILADRIN muss vor der Verabreichung Raumtemperatur angenommen haben.
- Bevor ADSTILADRIN dem Patienten verabreicht wird, führen Sie einen geraden oder intermittierenden Einmalkatheter mit einer proximalen Trichteröffnung, die für den Luer-Lock-Adapter geeignet ist, unter aseptischen Bedingungen in die Blase ein.
- Es dürfen nur Katheter aus Vinyl/PVC (unbeschichtet oder mit Hydrogel-Beschichtung), rotem Gummi (Latex) oder Silikon zur Instillation von ADSTILADRIN verwendet werden. Katheter, die mit Silber oder Antibiotika beschichtet oder imprägniert sind, dürfen nicht verwendet werden.
- Verwenden Sie den Katheter, um die Blase des Patienten vor der Instillation von ADSTILADRIN vollständig zu entleeren. Entfernen Sie den Katheter nicht.
- Befestigen Sie das Luer-Lock-Ende des Katheteradapters an der Spritze mit ADSTILADRIN und führen Sie das konische Ende des Katheteradapters in die Trichteröffnung des Katheters ein.
- Lassen Sie langsam 75 ml ADSTILADRIN über den Katheter in die Blase fließen und achten Sie darauf, dass die gesamte Menge vollständig verabreicht wird.
- Nach der Instillation muss der Katheter entfernt werden.
- ADSTILADRIN muss 1 Stunde lang in der Blase verbleiben. Während der einstündigen Verweildauer muss der Patient alle 15 Minuten von links nach rechts umgelagert sowie auf den Rücken und auf den Bauch gelegt werden, um eine maximale Exposition der Blasenwand zu erreichen. Wenn der Patient während der Verweildauer Blasenkrämpfe bekommt oder sich vorzeitig Flüssigkeit löst, kann die Umlagerung des Patienten entsprechend angepasst oder beendet werden.
- Entleeren Sie das ADSTILADRIN mithilfe eines Blasen Katheters aus der Blase, oder der Patient kann nach Ablauf von 1 Stunde Wasser lassen und die Blase vollständig entleeren.

- Der abgegebene Urin muss mit 2 Tassen eines viruzid wirkenden Mittels (z. B. ein Haushaltsbleichmittel) 15 Minuten lang desinfiziert werden, bevor die Toilette gespült wird. Diese Prozedur soll in den ersten 2 Tagen nach jeder Behandlung bei jeder Blasenentleerung durchgeführt werden.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Ein versehentlicher Kontakt mit Nadofaragen firadenovec, einschließlich Kontakt mit Haut, Augen und Schleimhäuten, ist zu vermeiden.

- Bei versehentlichem Hautkontakt muss die betroffene Stelle mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden.
- Bei versehentlichem Augenkontakt ist die betroffene Stelle mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser zu spülen.
- Bei versehentlichem Verschlucken sofort den Mund ausspülen und reichlich Wasser trinken.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das mit ADSTILADRIN in Berührung gekommen ist, muss zur Vernichtung in Entsorgungsbehältern für biogefährliches Abfallmaterial gesammelt werden. Gegenstände, bei denen es sich nicht um Einwegartikel handelt, müssen gemäß den Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung für biologische Gefahrenstoffe dekontaminiert werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.