

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADSTILADRIN 3×10^{11} particules virales/mL suspension intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Le nadofaragène firadénovec est un médicament de thérapie génique qui contient le gène qui code pour la protéine interféron- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) humaine dans les cellules de la vessie. Il s'agit d'un vecteur adénoviral de type 5 non répliquant, recombinant contenant l'ADNc du transgène IFN $\alpha 2b$ sous le contrôle du promoteur immédiat précoce du cytomégalovirus.

Le nadofaragène firadénovec est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules rénales embryonnaires humaines.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient 20 mL de suspension de nadofaragène firadénovec à la concentration de 3×10^{11} particules virales (pv)/mL.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient 9,6 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension intravésicale.

Suspension incolore opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ADSTILADRIN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle (CVNIM) qui ne répond pas au Bacille de Calmette-Guérin (BCG), avec un carcinome in situ (CIS) associé ou non à des tumeurs papillaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et administré dans un établissement de santé et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant un CVNIM.

Posologie

La dose recommandée d'ADSTILADRIN est de 75 mL à la concentration de 3×10^{11} particules virales (pv)/mL administrés par instillation intravésicale tous les trois (3) mois.

La durée maximale du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient et de la façon dont il tolère le traitement. La réponse doit être réévaluée avant chaque instillation et le traitement doit être interrompu en cas de réapparition d'effets indésirables de haut grade (HG) ou en cas de toxicité inacceptable.

Prémédication anticholinergique

Une prémédication avec une dose unique d'un médicament anticholinergique est recommandée avant chaque instillation (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique ou rénale

La sécurité et l'efficacité d'ADSTILADRIN n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ADSTILADRIN dans la population pédiatrique pour l'indication de CVNIM ne répondant pas au BCG et présentant un CIS, avec ou sans tumeurs papillaires.

Mode d'administration

ADSTILADRIN doit être administré uniquement par instillation intravésicale.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Avant administration, ADSTILADRIN doit être décongelé et préparé en vue de l'instillation intravésicale. Pour les instructions concernant la préparation et l'administration, voir la rubrique 6.6.

Instillation intravésicale

- Insérer dans la vessie, dans des conditions d'asepsie, un cathéter urétral droit ou pour sondage intermittent, dont l'extrémité proximale comporte une ouverture en forme d'entonnoir pouvant être raccordée à un adaptateur Luer lock. Utiliser uniquement des cathéters en vinyle/PVC (sans revêtement ou avec revêtement hydrogel), en latex de caoutchouc rouge ou en silicone pour instiller ADSTILADRIN. Ne pas utiliser de cathéter enduit ou imprégné d'argent ou d'antibiotiques.
- Utiliser le cathéter pour vider complètement la vessie avant l'instillation. Ne pas retirer le cathéter ; il doit rester en place pour l'instillation du produit.
- Fixer l'embout Luer lock de l'adaptateur du cathéter à la seringue contenant ADSTILADRIN et insérer l'extrémité conique de l'adaptateur du cathéter dans l'ouverture en forme d'entonnoir du cathéter.
- Instiller 75 mL d'ADSTILADRIN lentement dans la vessie à travers le cathéter, en veillant à ce que la totalité du volume soit administrée.
- Retirer le cathéter après l'instillation.
- ADSTILADRIN doit rester dans la vessie pendant une heure. Pendant le temps de contact d'une heure, repositionner le patient de gauche à droite et de la position dorsale à la position ventrale afin de maximiser l'exposition de la surface de la vessie. Repositionner le patient toutes les 15 minutes. Si, pendant le temps de contact, le patient présente des spasmes de la

vessie ou une miction prématurée, les changements de position du patient peuvent être adaptés ou interrompus.

- Après une heure, évacuer ADSTILADRIN de la vessie au moyen du cathéter urinaire ou en demandant au patient d'uriner en vidant complètement sa vessie.
- Désinfecter l'urine émise avec 2 tasses d'un agent virucide (par exemple eau de Javel à usage domestique) et laisser agir 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau. Informer le patient qu'il doit effectuer cette opération après chaque miction au cours des deux jours suivant chaque traitement (voir aussi rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Risque de cancer de la vessie infiltrant le muscle ou métastatique en cas de retard de cystectomie

Le retard de cystectomie chez les patients ne répondant pas au BCG et présentant un CIS, avec ou sans tumeurs papillaires, peut conduire au développement d'un cancer de la vessie infiltrant le muscle ou métastatique.

Parmi les 107 patients présentant un CIS traités par ADSTILADRIN dans l'étude CS-003, 7,5 % (n = 8) ont progressé vers un cancer de la vessie infiltrant le muscle (stade pT2 ou supérieur) et/ou métastatique avec envahissement ganglionnaire (stade pN+). Une progression pendant le traitement a été détectée chez quatre patients au moment de la première récurrence, le temps médian entre la première dose et la progression étant de 686 jours (intervalle : 76-1 178). Pour les quatre autres patients, un stade tumoral plus avancé a été constaté au moment de la cystectomie, et le temps médian entre la persistance ou la récurrence du CIS et la cystectomie était de 235 jours (intervalle : 64-335).

Chez les patients présentant un CIS éligibles à la cystectomie, en l'absence de réponse complète au traitement après trois mois ou en cas de récurrence du CIS, il convient d'envisager une cystectomie. En présence d'un CIS persistant, plus le retard de cystectomie est important et plus le risque de développement d'un cancer de la vessie infiltrant le muscle (CVIM) ou métastatique augmente.

Infection des voies urinaires

Toute infection des voies urinaires doit être écartée avant chaque instillation intravésicale (une inflammation de la muqueuse vésicale peut accroître le risque de dissémination hématologique d'ADSTILADRIN). En cas d'infection urinaire diagnostiquée pendant le traitement, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit asymptomatique et que le traitement antibiotique soit terminé.

Professionnels de santé présentant une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse

Les professionnels de santé qui présentent une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse ne doivent pas préparer ou administrer ADSTILADRIN ni entrer en contact avec le produit, en raison du risque théorique d'infection adénovirale (voir rubrique 6.6).

Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, y compris pour cause de traitement immunosuppresseur, ne doivent pas entrer en contact avec ADSTILADRIN, en raison du risque théorique d'infection adénovirale.

Dissémination du virus

Les patients doivent être informés qu'ils doivent ajouter deux tasses d'un agent virucide (comme l'eau de javel à usage domestique de type solution d'hypochlorite de sodium à 5 %) dans la cuvette des toilettes avant d'uriner et de laisser agir 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau. Cette opération doit être réalisée au cours des deux jours suivant chaque traitement. Il doit être rappelé aux patients qu'ils doivent se laver les mains après avoir été aux toilettes.

Lésions et contamination des voies urinaires

En raison de la voie d'administration intravésicale, des précautions doivent être prises pour ne pas provoquer de lésions des voies urinaires ni introduire de contaminants dans le système urinaire.

Mesures de contraception chez les hommes et les femmes

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception de type barrière pendant le traitement et pendant les trois mois suivant la dernière dose de traitement pour éviter toute exposition des partenaires sexuels au virus (voir rubrique 4.6).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les six mois suivant la dernière dose de traitement pour éviter le risque théorique d'exposition des cellules fœtales au virus (voir rubrique 4.6).

Don de sang, d'organe, de tissu ou de cellules

Les patients traités par ADSTILADRIN doivent s'abstenir de tout don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules à des fins de transplantation.

Prémédication anticholinergique

Une prémédication avec une dose unique d'un médicament anticholinergique est recommandée avant chaque instillation (sauf en cas de contre-indication) afin de réduire l'irritation vésicale potentielle et de prévenir la vidange prématurée de la vessie.

Excipient à effet notoire

ADSTILADRIN contient du polysorbate 80, qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception des hommes et des femmes

Avant le début du traitement par ADSTILADRIN, le statut de grossesse doit être vérifié chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les six mois suivant la dernière dose de traitement.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception de type barrière pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent la dernière dose de traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du nadofaragène firadénovec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre d'évaluer la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). ADSTILADRIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, à moins que l'état clinique de la femme nécessite un traitement par nadofaragène firadénovec.

Allaitement

On ne sait pas si le nadofaragène firadénovec est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec ADSTILADRIN en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude clinique sur les effets possibles du nadofaragène firadénovec sur la fertilité n'est disponible et aucune étude préclinique n'a été menée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ADSTILADRIN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des signes et symptômes des voies urinaires basses associés à la procédure d'instillation intravésicale : écoulement au site d'instillation (33,1 %), spasme vésical (19,7 %), impériosité mictionnelle (18,5 %), hématurie (16,6 %), dysurie (15,9 %), infection des voies urinaires (14,6 %), douleur des voies urinaires basses (10,8 %) et pollakiurie (9,6 %). D'autres effets indésirables tels que fatigue (23,6 %), fièvre (15,9 %), frissons (15,3 %), céphalée (15,3 %) et diarrhée (10,8 %) ont également été rapportés fréquemment.

Les effets indésirables sévères les plus fréquents (grade de sévérité NCI CTCAE ≥ 3) étaient : impériosité mictionnelle (1,3 %), syncope (0,6 %), hypertension (0,6 %), spasme vésical (0,6 %) et incontinence urinaire (0,6 %).

L'effet indésirable grave le plus fréquent était la syncope (0,6 %).

La fréquence d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était de 1,3 %. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à l'arrêt du traitement étaient l'écoulement au site d'instillation (0,6 %) et le spasme vésical (0,6 %).

La fréquence de l'interruption de l'administration du traitement en raison d'effets indésirables était de 34,4 %. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à une interruption de l'administration du traitement étaient : écoulement au site d'instillation (24,2 %), impériosité mictionnelle (8,3 %), spasme vésical (8,3 %) et incontinence urinaire (2,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Dans l'étude pivot mono-bras CS-003, 157 patients ont été exposés à ADSTILADRIN. Le tableau 1 recense les effets indésirables identifiés chez les patients atteints d'un CVNIM ne répondant pas au BCG. Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables reposent sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez les 157 patients exposés au nadofaragène firadénovec pendant une durée médiane de traitement de 3,4 mois dans l'étude clinique CS-003. Dans la mesure où les fréquences des effets indésirables dans l'étude clinique CS-003 reposent sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, une partie des événements considérés comme des effets indésirables peut être liée à d'autres causes que le médicament expérimental, notamment la maladie, la procédure d'instillation, d'autres médicaments ou des causes non liées.

Les effets indésirables sont classés par groupes de fréquence et classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombopénie Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Impatiences
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Syncope, Sensation vertigineuse Paresthésie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée Douleur abdominale ¹
	Fréquent	Nausée, Vomissements Défécation impérieuse Douleur gastro-intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Sueurs nocturnes Hyperhidrose Dermatite allergique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie Arthralgie Extrémités douloureuses Faiblesse musculaire, Raideur musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Spasme vésical Impériosité mictionnelle Hématurie ² Dysurie

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Douleur des voies urinaires basses ³ Pollakiurie
	Fréquent	Incontinence urinaire ⁴ Nycturie Rétention urinaire Hémorragie des voies urinaires Odeur d'urine anormale Cystite non infectieuse
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Gêne vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Écoulement au site d'instillation Fatigue ⁵ Fièvre Frissons
	Fréquent	Douleur Syndrome grippal Malaise Intolérance médicamenteuse
Investigations	Fréquent	Volume urinaire augmenté

¹ Inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

² Inclut hématurie et présence de sang dans l'urine.

³ Inclut vessie douloureuse, douleur urétrale, gêne de la vessie, irritation vésicale.

⁴ Inclut incontinence urinaire et incontinence par impériosité.

⁵ Inclut fatigue et asthénie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

La syncope a été rapportée comme effet indésirable (0,6 %), avec un délai de survenue de 4 jours après le début du traitement. Une chute résultant de la perte de conscience a provoqué des blessures nécessitant une prise en charge médicale urgente. La résolution de la syncope est intervenue trois jours après la survenue de celle-ci, sans récurrence lors des cures suivantes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage à ADSTILADRIN n'a été rapporté au cours des études cliniques. En cas de suspicion de surdosage, une surveillance étroite du patient visant à détecter d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables doit être mise en œuvre. Un traitement symptomatique doit être instauré et des mesures de soutien doivent être mises en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques. Thérapie cellulaire et génique antinéoplasique. Code ATC : L01XL10.

Mécanisme d'action

ADSTILADRIN est un médicament de thérapie génique utilisant le vecteur adénoviral de type 5 recombinant non répliquant contenant le transgène IFN α 2b humain. Après administration intravésicale d'ADSTILADRIN, les particules virales pénètrent dans les cellules tumorales et l'urothélium qui tapissent la surface luminale de la vessie, conduisant à l'expression de la protéine IFN α 2b par ces cellules. L'ADN viral ne s'intègre pas au génome des cellules transduites. Le traitement par le nadofaragène firadénovec a montré des effets antitumoraux chez des souris porteuses de xénogreffes (de cellules tumorales) dans la vessie.

Effets pharmacodynamiques

Le marqueur pharmacodynamique qu'est l'IFN α 2b était présent dans l'urine chez tous les patients des études de phase I et de phase II, à l'exception de deux patients recevant la plus faible dose dans l'étude de phase I (3×10^9 pv/mL). La protéine IFN α 2b a été détectée dans l'urine jusqu'au jour 12 après l'administration de la dose.

Des taux quantifiables d'IFN α 2b ont été détectés dans le sérum d'un sous-groupe de patients (4 sur 17) dans l'étude de phase I. L'exposition était faible et transitoire, avec une durée maximale d'exposition de 96 heures après l'administration de la dose. Parmi les 40 patients de l'étude de phase II, 12 présentaient un taux sérique mesurable d'IFN α 2b au jour 2 du mois 1, et 2 au jour 12.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'ADSTILADRIN ont été évaluées dans l'étude pivot CS-003 (NCT02773849), une étude pivotale multicentrique, en ouvert, mono-bras portant sur 157 patients présentant un CVNIM de haut grade (HG) ne répondant pas au BCG. L'étude a inclus 107 patients présentant un carcinome in situ (CIS) avec ou sans tumeurs de HG Ta ou T1 (CIS \pm Ta/T1) ; l'efficacité a été évaluée chez 103 d'entre eux.

Un CVNIM à haut risque ne répondant pas au BCG était défini comme une maladie persistante après un traitement adéquat par BCG-, une récurrence de la maladie après une rémission initiale consécutive à un traitement adéquat par BCG ou une maladie T1 après un cycle unique d'induction par BCG. Un traitement adéquat par BCG était défini par l'administration d'au moins cinq des six doses d'un cycle d'induction initial associée à l'administration d'au moins deux des trois doses du cycle d'entretien ou d'au moins deux des six doses d'un deuxième cycle d'induction. Avant le traitement, une résection transurétrale de vessie (RTUV) avait été effectuée chez tous les patients afin d'éliminer toutes les tumeurs résécables (composantes Ta et T1). Un CIS résiduel (composantes Tis) non susceptible d'être réséqué complètement était autorisé. Les patients présentant un carcinome urothélial extravésical (urètre, uretère ou bassinot rénal), infiltrant le muscle (T2-T4) ou métastatique ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

L'objectif principal était de déterminer le taux de réponse complète (RC) (défini par des résultats négatifs à la cystoscopie, avec pièce de RTUV ou échantillons de biopsie le cas échéant, et à l'examen cytologique urinaire). L'objectif secondaire était d'évaluer la persistance de la RC.

Un bilan tumoral était effectué tous les 3 mois et comprenait cystoscopie, cytologie et biopsies si cliniquement indiquées. Des biopsies de la vessie étaient obligatoires chez tous les patients toujours répondeurs au mois 12.

Les patients ont reçu un traitement par ADSTILADRIN (instillation intravésicale de 75 mL à une concentration de 3×10^{11} particules virales/mL, voir rubrique 4.2) tous les 3 mois pendant 12 mois, en l'absence de récurrence de HG. Tous les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par ADSTILADRIN s'ils ne présentaient pas de récurrence de HG et de faire l'objet d'un suivi de la sécurité pendant un maximum de 5 ans après la première dose, qu'ils aient ou non poursuivi le traitement.

Les caractéristiques démographiques de la population d'efficacité atteinte de CIS de l'étude (n = 103) étaient un âge médian de 71 ans (de 44 à 89 ans), avec 76,7 % de patients âgés de plus de 65 ans. 88,3 % des patients étaient des hommes et 11,7 % étaient des femmes. À l'inclusion, les tumeurs étaient catégorisées en CIS avec T1 (4,9 %), CIS avec Ta de haut grade (18,4 %) et CIS seul (76,7 %). Le nombre médian d'instillations de BCG antérieures était de 12 (de 8 à 18).

L'objectif principal de réponse complète à 3 mois avec ADSTILADRIN a été atteint chez les patients présentant un CIS ± Ta/T1.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 Résultats d'efficacité de l'étude CS-003

Critère d'efficacité	ADSTILADRIN (n = 103)
Taux de réponses complètes^a à 3 mois, % (n)	53,4 % (55)
(IC à 95 %)	(43,3 ; 63,3)
Durée de la réponse^b	-
Durée médiane en mois ^c (intervalle)	9,7 (3 ; 61)
% (n) avec une durée ≥ 12 mois ^d	45,5 % (25)

^a Une RC était obtenue lorsque la cytologie urinaire était négative et qu'aucune lésion n'était visible à la cystoscopie et/ou que toutes les biopsies de la vessie (si réalisées) donnaient des résultats négatifs.

^b Sur la base des 55 patients ayant obtenu une réponse complète.

^c Reflète le temps écoulé depuis l'obtention de la réponse complète.

^d Valeur nominale à la visite d'évaluation de l'efficacité par rapport à la première instillation d'ADSTILADRIN.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADSTILADRIN dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des néoplasies malignes de la vessie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune exposition systémique à l'ADN provenant du vecteur n'était décelable chez les patients des études de phase I et de phase II, excepté chez 1 des 40 patients de l'étude de phase II.

L'ADN spécifique du vecteur était présent dans l'urine de la plupart des patients de l'étude de phase I et chez tous les patients de l'étude de phase II. Sa présence était corrélée au niveau de dose. L'ADN spécifique du vecteur a persisté pendant au moins 14 jours dans l'étude de phase I et au moins 12 jours dans l'étude de phase II. Dans l'étude de phase II, 3 patients sur 23 (13 %) étaient positifs à l'ADN du vecteur avant la deuxième dose.

Syn3NODA, un excipient, favorise la pénétration efficace de l'adénovirus dans les cellules urothéliales. L'exposition systémique à Syn3NODA a été évaluée dans l'étude de phase I, qui a montré qu'elle était transitoire ($t_{1/2}$ d'élimination moyenne de 8,4 heures) et n'a mis en évidence aucune rétention.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de toxicologie en administration répétée menée chez des singes, l'administration intravésicale de nadofaragène firadénovec a causé une inflammation légère à modérée des voies urinaires, notamment une inflammation chronique du myomètre, une ulcération et des changements tissulaires (hyperplasie urothéliale et vacuolisation cytoplasmique) après la première et la deuxième dose. À la suite d'une période de rétablissement de 2 mois après la deuxième dose, une résolution partielle a été observée, seules une minime inflammation urothéliale et une fibrose minime de la lamina propria de la vessie persistant chez quelques animaux.

Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec le nadofaragène firadénovec.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée avec le nadofaragène firadénovec. L'excipient Syn3NODA, s'est distribué dans les ovaires et l'utérus chez des rats femelles et dans les testicules et la prostate chez des lapins mâles après administration intravésicale. Le nadofaragène firadénovec s'est distribué dans les ovaires chez des singes femelles et dans les testicules chez des singes mâles après administration intravésicale. Des études de toxicologie en administration répétée de Syn3NODA n'ont mis en évidence aucun signe macroscopique ou histopathologique lié au traitement dans les tissus reproducteurs de rats (étude en administration IV, Syn3NODA uniquement) ou de singes cynomolgus (étude en administration intravésicale) à des expositions atteignant 143, 124, 47 et 57 fois, l'ASC systémique clinique chez des singes femelles et mâles, et des rats femelles et mâles respectivement. Une étude de toxicologie en administration répétée du nadofaragène firadénovec n'a mis en évidence aucun signe macroscopique ou histopathologique lié au traitement dans les tissus reproducteurs de singes cynomolgus à des expositions atteignant 11 fois celle correspondant à la dose systémique clinique.

Syn3NODA s'est avéré non génotoxique tant dans des essais *in vitro* (mutagénicité bactérienne et aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains) que dans une étude du micronoyau *in vivo* chez des rats.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-lactobionamidopropyl)]-cholamide)
Acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH) (E 330)
Citrate de sodium (pour l'ajustement du pH) (E 331)
Polysorbate 80 (E 433)
Bêta-cyclodextrine (E 459)
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (pour l'ajustement du pH) (E 339)
Trométamol (pour l'ajustement du pH)
Saccharose
Chlorhydrate de magnésium hexahydraté (E 511)
Glycérol (E 422)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ne pas utiliser de cathéters enduits ou imprégnés d'argent ou d'antibiotiques. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Conditions de conservation temporaires des flacons non ouverts

Le produit peut être conservé à -20 ± 5 °C pendant une période maximale de trois mois, sans dépasser la date de péremption d'origine figurant sur le flacon et la boîte.

Lorsque le produit est conservé à -20 ± 5 °C, la date à laquelle il a été placé à la température de -20 ± 5 °C doit être notée. De plus, la date à laquelle le médicament doit être éliminé s'il n'a pas été utilisé doit être inscrite sur la boîte. Ces dates doivent être espacées de trois mois, sans dépasser la date de péremption d'origine. Cette date d'élimination annule et remplace la date de péremption d'origine.

Une fois la procédure de décongélation engagée, ADSTILADRIN peut être conservé :

- au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant un total de sept jours ; et
- à température ambiante pendant un maximum de 24 heures, temps de décongélation compris dans les deux cas ;
- ne pas recongeler les flacons dès lors que la procédure de décongélation est engagée.

Les flacons peuvent être sortis du réfrigérateur et placés à température ambiante si la durée de conservation totale autorisée dans chaque condition n'est pas dépassée (24 heures à température ambiante et sept jours au réfrigérateur, temps de décongélation compris).

Stabilité en cours d'utilisation dans les seringues après prélèvement dans le flacon

Si l'administration de la suspension n'est pas possible rapidement après le prélèvement, la suspension peut être conservée dans les seringues pendant un maximum de six heures à température ambiante (entre 20 et 25 °C), à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation dans les seringues engagent la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas -60 °C.

Conserver les flacons dans la boîte, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dans les flacons non ouverts et après prélèvement dans les flacons, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I transparent, monodose, contenant 20 mL de suspension intravésicale et doté d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle scellé par une capsule en aluminium sertie garantissant l'intégrité.

Chaque boîte contient quatre flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

- Pour tout déversement d'ADSTILADRIN, appliquer un agent virucide (tel qu'un désinfectant à base d'hypochlorite de sodium à 5 % ou de peroxyde d'hydrogène) sur la surface souillée et

laisser agir pendant 30 minutes. Le désinfectant doit être disponible dans la salle de préparation et la chambre du patient, en prévision d'un éventuel déversement.

- Un équipement de protection individuelle (incluant des gants, des lunettes de protection, un tablier ou un vêtement de protection) doit être porté lors de la manipulation ou l'administration d'ADSTILADRIN.
- Les professionnels de santé qui présentent une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse ne doivent pas préparer ou administrer ADSTILADRIN ni entrer en contact avec le produit.

Décongélation et temps de décongélation

Lors de la décongélation à température ambiante :

Le temps de décongélation à température ambiante (entre 20 et -25 °C) des flacons congelés est de 3 à 5 h lorsque les flacons sont sortis de leur insert en carton (8 à 10 h à l'intérieur de leur insert). Garder les flacons à l'abri de la lumière, même en cas de décongélation en dehors de leur insert en carton.

Lors de la décongélation au réfrigérateur :

Le temps de décongélation des flacons d'ADSTILADRIN placés au réfrigérateur (jusqu'à 8 °C) est de 4 à 5 h lorsque les flacons sont sortis de leur insert en carton (11 à 13 h lorsqu'ils sont laissés à l'intérieur de leur insert). Une fois décongelé, ADSTILADRIN atteint la température ambiante après environ 2 h 30 en dehors de l'insert en carton (6 h lorsque les flacons sont laissés à l'intérieur de l'insert).

Ne pas exposer les flacons à des températures plus élevées.

Inspecter les quatre flacons afin de détecter toute particule visible ou coloration anormale. La suspension est limpide à légèrement opalescente et peut contenir des taches opalescentes. Ne pas utiliser si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées. Mélanger délicatement. Ne pas agiter.

Après le début de la décongélation (entre 2 et 8 °C et/ou à température ambiante), la date et l'heure à laquelle le produit a été placé dans une autre condition de conservation doivent être notées sur la boîte. Lors du changement, la durée de conservation restante dans la condition de conservation spécifique doit être notée sur la boîte.

Articles nécessaires à l'instillation

- Quatre (4) flacons d'ADSTILADRIN décongelé
- Quatre (4) adaptateurs pour flacon avec prise d'air (20 mm) dont la taille convient pour un flacon 30R
- Deux (2) seringues standard Luer lock de 50 ou 60 mL en polypropylène ou une (1) seringue Luer lock d'une capacité supérieure ou égale à 75 mL (100 mL maximum)
- Deux (2) adaptateurs Luer lock
 - Un (1) cathéter urétral droit ou pour sondage intermittent avec à son extrémité proximale une ouverture en entonnoir dans laquelle sera inséré l'adaptateur Luer lock.
 - Utiliser uniquement des cathéters en vinyle/PVC (sans revêtement ou avec revêtement hydrogel), en latex de caoutchouc rouge ou en silicone pour instiller ADSTILADRIN. Ne pas utiliser de cathéters enduits ou imprégnés d'argent ou d'antibiotiques.

Lors de la manipulation, prendre les mesures de précaution générales relatives aux risques biologiques. Les professionnels de santé qui présentent une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse ne doivent pas préparer ou administrer ADSTILADRIN ni entrer en contact avec le produit.

Préparation

1. En respectant les règles d'asepsie, retirer le bouchon du flacon d'ADSTILADRIN et fixer un adaptateur pour flacon avec prise d'air, conformément aux instructions du fabricant.
2. Fixer la seringue sur l'adaptateur pour flacon et prélever le contenu du flacon dans la seringue. Répéter les étapes 1 et 2 pour les trois (3) flacons restants jusqu'à ce que le volume de 75 mL ait été prélevé dans une (1) ou deux (2) seringues. Il n'est pas nécessaire que les volumes à l'intérieur des seringues soient identiques.
3. Éliminer tout volume restant conformément aux procédures habituelles de l'établissement (voir ci-après « Précautions à prendre pour l'élimination du médicament »).
4. Utiliser ADSTILADRIN dans les 6 heures qui suivent son prélèvement dans la seringue.

Instillation vésicale d'ADSTILADRIN

- Une prémédication avec un médicament anticholinergique est recommandée avant chaque instillation d'ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN doit être amené à température ambiante avant administration.
- Avant d'administrer ADSTILADRIN au patient, insérer dans la vessie un cathéter urinaire droit ou pour sondage intermittent avec à l'extrémité proximale une ouverture en forme d'entonnoir qui sera raccordée à l'adaptateur Luer lock, dans des conditions d'asepsie.
- Utiliser uniquement des cathéters en vinyle/PVC (sans revêtement ou avec revêtement hydrogel), en latex de caoutchouc rouge ou en silicone pour instiller ADSTILADRIN. Ne pas utiliser de cathéters enduits ou imprégnés d'argent ou d'antibiotiques.
- Utiliser le cathéter pour vider complètement la vessie du patient avant l'instillation. Ne pas retirer le cathéter.
- Fixer l'embout Luer lock de l'adaptateur du cathéter à la seringue contenant ADSTILADRIN et insérer l'extrémité conique de l'adaptateur du cathéter dans l'ouverture en forme d'entonnoir du cathéter.
- Instiller 75 mL d'ADSTILADRIN lentement dans la vessie à travers le cathéter, en veillant à ce que la totalité du volume soit administrée.
- Retirer le cathéter après l'instillation.
- ADSTILADRIN doit rester dans la vessie pendant une heure. Pendant le temps de contact d'une heure, repositionner le patient de gauche à droite et de la position dorsale à la position ventrale afin de maximiser l'exposition de la surface de la vessie. Repositionner le patient toutes les 15 minutes. Si, pendant le temps de contact, le patient présente des spasmes de la vessie ou une miction prématurée, les changements de position du patient peuvent être adaptés ou interrompus.
- Après une heure, évacuer ADSTILADRIN de la vessie au moyen du cathéter urinaire ou en demandant au patient d'uriner en vidant complètement sa vessie.
- Désinfecter l'urine émise avec 2 tasses d'un agent virucide (par exemple eau de Javel à usage domestique) et laisser agir 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau. Informer le patient qu'il doit effectuer cette opération après chaque miction au cours des deux jours suivant chaque traitement.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Éviter toute exposition accidentelle au nadofaragène firadénovec, y compris par contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses.

- En cas de contact accidentel avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement au savon et à l'eau pendant au moins 15 minutes.
- En cas de contact accidentel avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes.
- En cas d'ingestion accidentelle, rincer immédiatement la bouche et boire beaucoup d'eau.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel jetable ayant été en contact avec ADSTILADRIN doivent être placés dans des conteneurs pour déchets d'activités de soins à risque infectieux, en vue de leur destruction. Le matériel non jetable doit être décontaminé conformément aux procédures opératoires habituelles de l'établissement relatives à la prévention des risques biologiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2035/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION
DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlande

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'ADSTILADRIN chez les patients adultes atteints d'un CVNIM ne répondant pas au BCG et présentant un CIS, avec ou sans tumeurs papillaires, le titulaire doit soumettre le rapport d'étude clinique primaire d'ABLE-22, une étude en cours de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, incluant pour le bras 1, nadofaragène firadénovec en monothérapie : i) le taux de RC à 3 mois (en excluant les données provenant d'un deuxième cycle d'induction) et la durée de ces réponses ; et ii) les données de sécurité.	31 mars 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADSTILADRIN 3×10^{11} particules virales/mL suspension intravésicale
nadofaragène firadénovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 20 mL de suspension de nadofaragène firadénovec à la concentration de 3×10^{11} particules virales/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Syn3NODA, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, bêta-cyclodextrine, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, trométamol, saccharose, chlorure de magnésium hexahydraté, glycérol et eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension intravésicale

4 flacons de 20 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour une seule administration.
Voie intravésicale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les flacons dans la boîte, à l'abri de la lumière.

À conserver à une température ne dépassant pas -60°C .

La durée de conservation restante dans différentes conditions de conservation peut être consignée ci-dessous.

Date de début de la conservation à $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$: _ / _ / _

Nouvelle date de péremption (trois mois après le début de la conservation à $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) : _ / _ / _

Après le début de la décongélation :

Température	Date et heure de début	Date et heure de fin	Temps restant

Après décongélation, la durée totale de conservation dans chaque condition ne doit pas dépasser 7 jours entre 2 et 8°C et 24 heures entre 20 et 25°C .

Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Tout médicament non utilisé et tout matériel jetable ayant été en contact avec ADSTILADRIN doivent être placés dans des conteneurs pour déchets d'activités de soins à risque infectieux, en vue de leur destruction.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

EU/1/26/2035/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT
--

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADSTILADRIN 3×10^{11} particules virales/mL suspension intravésicale
nadofaragène firadénovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 20 mL de suspension de nadofaragène firadénovec à la concentration de 3×10^{11} particules virales/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Syn3NODA, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, polysorbate 80, bêta-cyclodextrine, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, trométamol, saccharose, chlorure de magnésium hexahydraté, glycérol et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension intravésicale

20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour une seule administration.
Voie intravésicale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les flacons dans la boîte, à l'abri de la lumière.

À conserver à une température ne dépassant pas –60 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Tout médicament non utilisé et tout matériel jetable ayant été en contact avec ADSTILADRIN doivent être placés dans des conteneurs pour déchets d'activité de soins à risque infectieux, en vue de leur destruction.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2035/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ADSTILADRIN 3 × 10¹¹ particules virales/mL suspension intravésicale nadofaragène firadénovec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADSTILADRIN et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ADSTILADRIN ?
3. Comment ADSTILADRIN est administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADSTILADRIN ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADSTILADRIN et dans quels cas est-il utilisé ?

ADSTILADRIN est un produit de thérapie génique qui contient du nadofaragène firadénovec en tant que substance active.

ADSTILADRIN est utilisé chez les adultes pour le traitement du cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle. Dans un cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle, les cellules cancéreuses sont présentes dans le tissu qui tapisse l'intérieur de la vessie, mais n'ont pas envahi la paroi de la vessie. Il est utilisé chez les adultes dont le cancer n'a pas répondu au traitement par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG, une solution employée pour stimuler le système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme, dans le traitement du cancer de la vessie) ou a récidivé après ce traitement.

La substance active d'ADSTILADRIN, le nadofaragène firadénovec, est dérivée d'un virus qui a été modifié pour l'empêcher de se propager dans l'organisme. Ce virus délivre une copie fonctionnelle du gène fournissant des instructions pour la production de l'interféron- α 2b (IFN α 2b), une protéine, dans les cellules recouvrant la surface interne de votre vessie. Cela permet à la vessie de produire la protéine IFN α 2b, qui ralentit ou bloque la multiplication des cellules cancéreuses et contribue également à stimuler le système immunitaire afin de les attaquer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ADSTILADRIN ?

Vous ne devez jamais recevoir ADSTILADRIN

- si vous êtes allergique au nadofaragène firadénovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Risque d'aggravation de votre cancer si la chirurgie visant à retirer partiellement ou totalement la vessie est retardée suite au traitement par ce médicament.

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ADSTILADRIN si :

- vous êtes immunodéprimé(e) ou présentez un déficit immunitaire (lorsque la capacité du système immunitaire à lutter contre les infections est diminuée). Votre médecin évaluera si vous devez recevoir ADSTILADRIN ;
- vous avez une infection des voies urinaires. Informez votre médecin si vous présentez des signes d'infection ou d'inflammation de la vessie ou des reins avant ou pendant le traitement par ADSTILADRIN, notamment :
 - des urines troubles ou contenant du sang,
 - une douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez,
 - de la fièvre,
 - une sensation de pression ou des crampes dans le bas ventre ou le dos,
 - des besoins urgents et fréquents d'uriner, même lorsque la vessie vient d'être vidée.

Si une infection des voies urinaires est diagnostiquée pendant votre traitement par ADSTILADRIN, votre médecin interrompra le traitement jusqu'à ce que le traitement antibiotique soit terminé et l'infection urinaire guérie.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin avant de recevoir ADSTILADRIN.

Après l'administration d'ADSTILADRIN :

- pendant les 2 premiers jours qui suivent l'administration d'ADSTILADRIN, vous devrez ajouter deux tasses d'eau de Javel à usage domestique (par exemple, de l'hypochlorite de sodium à 5 %) dans la cuvette des toilettes avant d'uriner. Après avoir uriné, attendez 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau. Veillez à bien vous laver les mains après avoir été aux toilettes. Il existe en effet un risque théorique que la substance active d'ADSTILADRIN soit temporairement excrétée dans vos urines ;
- vous ne devez pas donner votre sang ni vos organes, tissus ou cellules. .

Enfants et adolescents

L'utilisation d'ADSTILADRIN chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été étudiée, car la maladie qu'il traite survient uniquement chez l'adulte.

Autres médicaments et ADSTILADRIN

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ADSTILADRIN.

Grossesse

ADSTILADRIN n'est pas recommandé si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte qui n'utilise pas une contraception efficace (contrôle des naissances). Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'ADSTILADRIN chez la femme enceinte. On ne sait pas si ADSTILADRIN peut être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse ou s'il peut nuire à votre enfant à naître.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception (contrôle des naissances) efficace (double, c.-à-d. deux méthodes de contraception, habituellement une méthode de type barrière telle que le préservatif et un contraceptif hormonal) pendant le traitement par ADSTILADRIN, et pendant les 6 mois qui suivent votre dernière dose de traitement. Votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte avant de vous administrer ADSTILADRIN.

Allaitement

On ne sait pas si ADSTILADRIN passe dans le lait maternel. Votre médecin décidera si vous devez poursuivre l'allaitement pendant le traitement par ADSTILADRIN.

Hommes

Utilisez une méthode de contraception efficace de type barrière pendant le traitement par ADSTILADRIN et les 3s mois qui suivent votre dernière dose de traitement. Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement par ADSTILADRIN et les 3 mois qui suivent votre dernière dose de traitement.

Partenaires

Vos partenaires doivent éviter tout contact avec le sperme pendant votre traitement par ADSTILADRIN et les 3 mois qui suivent votre dernière dose de traitement. Le but est d'éviter que votre partenaire entre en contact avec le virus.

Si votre partenaire est une femme en mesure de tomber enceinte, elle doit utiliser une contraception efficace (double) pendant votre traitement par ADSTILADRIN et les 6 mois qui suivent votre dernière dose de traitement. Il existe en effet un risque théorique d'exposition des cellules du fœtus au virus.

Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception adaptées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'ADSTILADRIN altère votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

ADSTILADRIN contient du polysorbate 80

ADSTILADRIN contient un excipient appelé polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

3. Comment ADSTILADRIN est administré ?

Le traitement par ADSTILADRIN sera supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant le muscle.

Le traitement par ADSTILADRIN est administré à une dose de 3×10^{11} particules virales/mL, le volume instillé dans la vessie étant de 75 mL. Ce traitement vous sera administré tous les trois mois, jusqu'à ce que vous ne répondiez plus au traitement ou que vous ne tolériez plus ce dernier.

Avant de recevoir ADSTILADRIN

Votre médecin peut vous donner un autre médicament (appelé agent anticholinergique) avant de vous administrer ADSTILADRIN. Ce médicament est prescrit pour diminuer une éventuelle irritation de la vessie et vous empêcher d'uriner pendant l'administration d'ADSTILADRIN. Veuillez prendre ce médicament en suivant les instructions de votre médecin.

Comment ADSTILADRIN est administré

- Un cathéter (tube flexible) urinaire sera insérée dans votre vessie afin de la vider de son urine.
- ADSTILADRIN sera instillé lentement dans votre vessie à travers le cathéter urinaire, qui sera retirée après l'administration de la totalité du médicament.
- ADSTILADRIN sera laissé dans votre vessie pendant 1 heure et votre médecin pourra vous demander de changer de position, de gauche à droite puis du dos au ventre. Cela permet de garantir qu'ADSTILADRIN entre en contact avec toute la surface de la vessie.
- En cas de spasmes de la vessie ou si vous urinez pendant la procédure, votre médecin pourra vous demander de changer de position.

- Après 1 heure, votre médecin videra votre vessie à l'aide d'un cathéter urinaire ou il pourra vous être demandé d'aller uriner.

Si vous avez reçu plus d'ADSTILADRIN que vous n'auriez dû

Comme ce médicament vous est administré par un médecin, il est peu probable que vous receviez une dose trop importante. Si cela se produit, votre médecin traitera les symptômes si nécessaire.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ADSTILADRIN

- Appelez votre médecin immédiatement pour reprogrammer votre rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez aucune dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir ADSTILADRIN

L'arrêt du traitement peut stopper l'effet du médicament. N'arrêtez pas votre traitement par ADSTILADRIN sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ADSTILADRIN :

Dans une étude clinique, un évanouissement (fréquent, peut affecter jusqu'à une personne sur 10) a été rapporté comme effet indésirable grave. Consultez immédiatement un médecin si vous avez eu un évanouissement.

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10) :

- fuite de liquide à l'endroit où le médicament a été administré (écoulement au site d'instillation) ;
- Sensation de fatigue (fatigue) ;
- Fièvre (pyrexie) ;
- frissons ;
- contraction involontaire du muscle de la vessie (spasme vésical) ;
- besoin soudain et urgent d'uriner (impériosité mictionnelle) ;
- présence de sang dans l'urine (hématurie) ;
- émission d'urine douloureuse (dysurie) ;
- douleur dans les parties du corps qui recueillent et évacuent l'urine (douleur des voies urinaires basses) ;
- émission d'urine anormalement fréquente (pollakiurie) ;
- diarrhée ;
- mal au ventre (douleur abdominale) ;
- maux de tête ;
- infection des parties du corps qui recueillent et évacuent l'urine (infection des voies urinaires).

Fréquent (peut affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- douleur ;
- syndrome grippal ;
- sensation générale de mal-être (malaise) ;
- intolérance médicamenteuse ;
- absence de contrôle de l'émission d'urine (incontinence urinaire) ;
- besoin d'uriner la nuit (nycturie) ;
- incapacité à vider complètement la vessie (rétention urinaire) ;

- saignements dans les parties du corps qui recueillent ou évacuent l'urine (hémorragie des voies urinaires) ;
- odeur d'urine anormale ;
- inflammation de la vessie qui peut provoquer une douleur et une gêne lors de l'émission d'urine (cystite non infectieuse) ;
- nausées ;
- vomissements ;
- besoin pressant d'aller à la selle (défécation impérieuse) ;
- douleurs gastrique et intestinale (gastro-intestinales) ;
- sensations vertigineuses ;
- évanouissement (syncope) ;
- sensations telles qu'engourdissements, picotements et fourmillements (paresthésie) ;
- douleur musculaire (myalgie) ;
- douleur articulaire (arthralgie) ;
- douleur dans les doigts, les orteils, les pieds, les mains (extrémités douloureuses) ;
- faiblesse musculaire ;
- raideur des muscles, des os et des articulations (musculosquelettiques) ;
- sueurs nocturnes ;
- sueurs excessives (hyperhidrose) ;
- inflammation allergique de la peau (dermatite allergique) ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- bouffée de chaleur ;
- émission excessive d'urine (volume urinaire augmenté) ;
- diminution de l'appétit ;
- taux faible de plaquettes, des composants aidant le sang à coaguler, dans le sang (thrombopénie) ;
- taux faible de neutrophiles, un type de globules blancs luttant contre les infections (neutropénie) ;
- impatiences ;
- gêne vulvovaginale.

Si vous ressentez d'autres effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADSTILADRIN ?

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé qui préparent et administrent le médicament.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les flacons dans la boîte, à l'abri de la lumière.

Avant le début de la décongélation

- À conserver à une température ne dépassant pas $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Peut être conservé à une température de -20 ± 5 °C pendant une période maximale de trois mois. Lorsque le produit est conservé à -20 ± 5 °C, la date à laquelle il a été placé à la température de -20 ± 5 °C doit être notée. De plus, la date à laquelle le médicament doit être éliminé s'il n'a pas été utilisé doit être inscrite sur la boîte. Ces dates doivent être espacées de trois mois, sans dépasser la date de péremption d'origine. Cette date d'élimination annule et remplace la date de péremption d'origine.

Après le début de la décongélation

- Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant un total de 7 jours (temps de décongélation compris) ; et/ou
- Conserver à température ambiante pendant un maximum de 24 heures (temps de décongélation compris).

Stabilité en cours d'utilisation dans les seringues après prélèvement dans le flacon

Si l'administration de la suspension n'est pas possible rapidement après le prélèvement, la suspension peut être conservée dans les seringues pendant un maximum de 6 heures à température ambiante (entre 20 et 25 °C), à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation dans les seringues engagent la responsabilité de l'utilisateur.

Voir les informations sur la décongélation destinées aux professionnels de santé figurant à la fin de cette notice pour plus de précisions.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Les matériels jetables ayant été en contact avec ADSTILADRIN doivent être placés dans des conteneurs pour déchets d'activités de soins à risque infectieux, en vue de leur destruction. Le matériel non jetable peut être décontaminé conformément aux procédures opératoires standards de l'établissement. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADSTILADRIN

- La substance active est le nadofaragène firadénovec. Chaque flacon contient 20 mL de suspension à la concentration de 3×10^{11} particules virales/mL.
- Les autres excipients sont : Syn3NODA, acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH) (E 330), citrate de sodium (pour l'ajustement du pH) (E 331), polysorbate 80 (E 433) (voir rubrique 2 « ADSTILADRIN contient du polysorbate 80 »), bêta-cyclodextrine (E 459), dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (pour l'ajustement du pH) (E 339), trométamol (pour l'ajustement du pH), saccharose, chlorhydrate de magnésium hexahydraté (E 511), glycérol (E 422) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente ADSTILADRIN et contenu de l'emballage extérieur

ADSTILADRIN est une suspension intravésicale. Après décongélation, ADSTILADRIN est une suspension incolore opalescente.

Les flacons sont en verre de type I transparent, à usage unique, dotés d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellés par une capsule garantissant l'intégrité.

ADSTILADRIN est conditionné en s contenant quatre (4) flacons à usage unique de 20 mL.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danemark

Fabricant

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

France

Ferring S.A.S.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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
Tālrs: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : Veuillez lire le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant utilisation.

Professionnels de santé présentant une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse

Les professionnels de santé qui présentent une immunodépression ou un déficit immunitaire ou en cas de grossesse ne doivent pas préparer ou administrer ADSTILADRIN ni entrer en contact avec le produit, en raison du risque théorique d'infection adénovirale.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

- Pour tout déversement d'ADSTILADRIN, appliquer un agent virucide (tel qu'un désinfectant à base d'hypochlorite de sodium à 5 % ou de peroxyde d'hydrogène) sur la surface souillée et laisser agir pendant 30 minutes. Le désinfectant doit être disponible dans la salle de préparation et la chambre du patient, en prévision d'un éventuel déversement.
- Un équipement de protection individuelle (incluant des gants, des lunettes de protection, un tablier ou un vêtement de protection) doit être porté lors de la manipulation ou l'administration d'ADSTILADRIN.

Décongélation et temps de décongélation

Lors de la décongélation à température ambiante :

Le temps de décongélation à température ambiante (entre 20 et 25 °C) des flacons congelés d'ADSTILADRIN est de 3 à 5 h lorsque les flacons sont sortis de leur insert en carton (8 à 10 h à l'intérieur de leur insert). Garder les flacons à l'abri de la lumière, même en cas de décongélation en dehors de leur insert en carton.

Lors de la décongélation au réfrigérateur :

Le temps de décongélation des flacons d'ADSTILADRIN placés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) est de 4 à 5 h lorsque les flacons sont sortis de leur insert en carton (11 à -13 h lorsqu'ils sont laissés à l'intérieur de leur insert). Une fois décongelé, ADSTILADRIN atteint la température ambiante après environ 2 h 30 en dehors de leur insert en carton (6 h lorsque les flacons sont laissés à l'intérieur de leur insert).

Ne pas exposer les flacons à des températures plus élevées.

Inspecter les quatre flacons afin de détecter toute particule visible ou coloration anormale. La suspension est limpide à légèrement opalescente et peut contenir des taches opalescentes. Ne pas utiliser si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées. Mélanger délicatement. Ne pas agiter.

Après le début de la décongélation (entre 2 et 8 °C et/ou à température ambiante), la date et l'heure à laquelle le produit a été placé dans une autre condition de conservation doivent être notées sur la boîte. Lors du changement, la durée de conservation restante dans la condition de conservation spécifique doit être notée sur la boîte.

Articles nécessaires à l'instillation

- Quatre (4) flacons d'ADSTILADRIN décongelé
- Quatre (4) adaptateurs pour flacon avec prise d'air (20 mm) dont la taille convient pour un flacon 30R
- Deux (2) seringues standard Luer lock de 50 ou 60 mL en polypropylène ou une (1) seringue Luer lock d'une capacité supérieure ou égale à 75 mL (100 mL maximum)
- Deux (2) adaptateurs Luer lock
 - Un (1) cathéter urétral à usage unique avec à son extrémité proximale une ouverture en entonnoir dans laquelle sera inséré l'adaptateur Luer lock.

- Utiliser uniquement des cathéters en vinyle/PVC (sans revêtement ou avec revêtement hydrogel), en latex de caoutchouc rouge ou en silicone pour instiller ADSTILADRIN. Ne pas utiliser de cathéters enduits ou imprégnés d'argent ou d'antibiotiques.

Préparation

1. En respectant les règles d'asepsie, retirer le bouchon du flacon d'ADSTILADRIN et fixer un adaptateur pour flacon avec prise d'air, conformément aux instructions du fabricant.
2. Fixer la seringue sur l'adaptateur pour flacon et prélever le contenu du flacon dans la seringue. Répéter les étapes 1 et 2 pour les trois (3) flacons restants jusqu'à ce que le volume de 75 mL ait été prélevé dans une (1) ou deux (2) seringues. Il n'est pas nécessaire que les volumes à l'intérieur des seringues soient identiques.
3. Éliminer tout volume restant en prenant les mesures générales de précaution.
4. Utiliser ADSTILADRIN dans les six heures qui suivent son prélèvement dans la seringue.

Instillation vésicale d'ADSTILADRIN

- Une prémédication avec un médicament anticholinergique est recommandée avant chaque instillation d'ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN doit être amené à température ambiante avant administration.
- Avant d'administrer ADSTILADRIN au patient, insérer un cathéter urinaire droit ou pour sondage intermittent avec à l'extrémité proximale une ouverture en entonnoir qui sera raccordée à l'adaptateur Luer lock.
- Utiliser uniquement des cathéters en vinyle/PVC (sans revêtement ou avec revêtement hydrogel), en latex de caoutchouc rouge ou en silicone pour instiller ADSTILADRIN. Ne pas utiliser de cathéters enduits ou imprégnés d'argent ou d'antibiotiques.
- Utiliser le cathéter pour vider complètement la vessie du patient avant l'instillation d'ADSTILADRIN. Ne pas retirer le cathéter.
- Fixer l'embout Luer lock de l'adaptateur du cathéter à la seringue contenant ADSTILADRIN et insérer l'extrémité conique de l'adaptateur du cathéter dans l'ouverture en forme d'entonnoir du cathéter.
- Instiller lentement 75 mL d'ADSTILADRIN dans la vessie à travers le cathéter, en veillant à ce que la totalité du volume soit administrée.
- Le cathéter doit être retiré après l'instillation.
- ADSTILADRIN doit rester dans la vessie pendant une heure. Pendant l'heure de contact, le patient doit changer de position environ toutes les 15 minutes (de gauche à droite et de la position dorsale à la position ventrale) afin de maximiser l'exposition de la surface de la vessie. Si le patient présente des spasmes de la vessie ou une miction prématurée pendant le temps de contact, les changements de position du patient peuvent être adaptés ou interrompus.
- Après une heure, ADSTILADRIN doit être évacué de la vessie au moyen du cathéter urinaire ou en demandant au patient d'uriner en vidant complètement sa vessie.
- L'urine émise doit être désinfectée. À cette fin, ajouter deux tasses d'un agent virucide et laisser agir pendant 15 minutes avant de tirer la chasse d'eau ; cette opération doit être réalisée pendant les deux jours qui suivent chaque traitement.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Éviter toute exposition accidentelle au nadofaragène firadénovec, y compris par contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses.

- En cas de contact accidentel avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement au savon et à l'eau pendant au moins 15 minutes.
- En cas de contact accidentel avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes.
- En cas d'ingestion accidentelle, rincer immédiatement la bouche et boire beaucoup d'eau.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel jetable ayant été en contact avec ADSTILADRIN doivent être placés dans des conteneurs pour déchets d'activités de soins à risque infectieux, en vue de leur destruction. Le matériel non jetable doit être décontaminé conformément aux procédures habituelles de l'établissement en matière de prévention des risques biologiques.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ ET PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE
EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.