

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusdeeltjes/ml intravesicale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Nadofaragene firadenovec is een genterapeutisch geneesmiddel met het gen voor expressie van het humane interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$)-eiwit in blaascellen. Het is een niet-replicerende recombinante type 5-adenovirusvector die cDNA bevat van het IFN $\alpha 2b$ -transgen, gereguleerd door de immediate-early-promotor van het cytomegalovirus.

Nadofaragene firadenovec wordt geproduceerd in menselijke embryonale niercellen met behulp van recombinant-DNA-technologie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke flacon bevat 20 ml suspensie van nadofaragene firadenovec met een concentratie van 3×10^{11} virusdeeltjes (vd)/ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke flacon bevat 9,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Intravesicale suspensie.

Opalescente, kleurloze suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ADSTILADRIN is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) die niet reageert op Bacillus Calmette-Guérin (BCG), met een carcinoma in situ (CIS) en met of zonder papillaire tumoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en toegediend in klinische centra, onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met NMIBC.

Dosering

De aanbevolen dosering van ADSTILADRIN is 75 ml met een concentratie van 3×10^{11} virusdeeltjes (vd)/ml, toegediend door middel van intravesicale instillatie elke drie (3) maanden.

De maximale duur van de behandeling dient voor iedere patiënt afzonderlijk te worden bepaald op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid. De respons dient voorafgaand aan elke instillatie opnieuw te worden beoordeeld, en in het geval van een hooggradig (HG) recidief of onaanvaardbare toxiciteit dient het geneesmiddel te worden stopgezet.

Voorbehandeling met een anticholinergicum

Voorafgaand aan elke instillatie wordt premedicatie met een enkelvoudige dosis van een anticholinergicum aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar of ouder wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Lever- of nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van ADSTILADRIN zijn niet vastgesteld bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ADSTILADRIN bij pediatrische patiënten voor de indicatie van behandeling van niet op BCG reagerende NMIBC met een CIS met of zonder papillaire tumoren.

Wijze van toediening

ADSTILADRIN is uitsluitend voor intravesicale instillatie.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

ADSTILADRIN moet voorafgaand aan de toediening worden ontdooid en bereid voor intravesicale instillatie. Voor instructies over bereiding en toediening, zie rubriek 6.6.

Intravesicale instillatie

- Breng onder aseptische omstandigheden een rechte blaaskatheter of een katheter voor intermitterende katheterisatie met een proximale trechtervormige opening waarin een Luer-lock-adapter kan worden geplaatst, in de blaas in. Gebruik alleen katheters die zijn gemaakt van vinyl/PVC (ongecoat of gecoat met hydrogel), rood rubberlatex of silicone om ADSTILADRIN te instilleren. Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica.
- Gebruik de katheter om de blaas volledig te legen alvorens te instilleren. Verwijder de katheter niet, laat hem op zijn plaats zitten voor de instillatie van het product.
- Bevestig het Luer-lock-uiteinde van de katheteradapter aan de spuit met ADSTILADRIN en breng het taps toelopende uiteinde van de katheteradapter in de trechteropening van de katheter.
- Instilleer langzaam 75 ml ADSTILADRIN via de katheter in de blaas en zorg ervoor dat het volledige volume wordt toegediend.
- Verwijder de katheter na instillatie.
- Laat ADSTILADRIN gedurende 1 uur in de blaas zitten. Laat de patiënt tijdens de periode van 1 uur dat het product in de blaas zit draaien: van de linkerzij naar de rechterzij en van rugligging naar buikligging om het product zoveel mogelijk in contact te laten komen met het blaasoppervlak. Laat de patiënt ongeveer elke 15 minuten in een andere houding draaien. Als de patiënt gedurende de periode dat het product in de blaas zit blaaskrampen krijgt of voortijdig urine loost, kan het draaien van de patiënt worden aangepast of gestopt.

- Verwijder ADSTILADRIN via de urinekatheter uit de blaas, of laat de patiënt urineren en de blaas volledig legen nadat er 1 uur is verstreken.
- Desinfecteer de geloosde urine gedurende 15 minuten met 2 kopjes virusdodend middel (bijv. bleekwater) alvorens het toilet door te spoelen. Geef de patiënt de instructie om dit gedurende de eerste 2 dagen na elke behandeling bij elke keer urineren te doen (zie ook rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Risico op spierinvasieve en gemetastaseerde blaaskanker bij uitgestelde cystectomie

Het uitstellen van een cystectomie bij patiënten met niet op BCG reagerend NIMBC met een CIS met of zonder papillaire tumoren, kan leiden tot de ontwikkeling van spierinvasieve of gemetastaseerde blaaskanker.

Van de 107 patiënten met een CIS die in onderzoek CS-003 werden behandeld met ADSTILADRIN, vertoonde 7,5% (n=8) progressie naar spierinvasieve (pT2 of hoger) en/of naar lymfeklieren gemetastaseerde (pN+) blaaskanker. 4 patiënten vertoonden progressie tijdens de behandeling op het moment van het eerste recidief, met een mediane tijd van 686 dagen van de eerste dosis tot progressie (spreiding: 76-1.178). Bij de overige 4 patiënten werd een hoger stadium vastgesteld op het moment van de cystectomie, met een mediane tijd van persistentie of recidief van het CIS tot de cystectomie van 235 dagen (spreiding: 64-335).

Indien patiënten met een CIS die in aanmerking komen voor een cystectomie na 3 maanden geen complete respons op de behandeling hebben of als het CIS terugkeert, dient een cystectomie te worden overwogen. Hoe langer de cystectomie in aanwezigheid van een persisterend CIS wordt uitgesteld, hoe hoger het risico op ontwikkeling van spierinvasieve of gemetastaseerde blaaskanker wordt.

Urineweginfectie

Voorafgaand aan elke blaasinstillatie dient een urineweginfectie te worden uitgesloten (ontsteking van het blaasslijmvlies kan het risico op hematologische verspreiding van ADSTILADRIN verhogen). Als er tijdens de behandeling een urineweginfectie wordt vastgesteld, dient de behandeling te worden onderbroken totdat de patiënt asymptomatisch is en de behandeling met antibiotica is afgerond.

Immuungecompromitteerde, immuundeficiënte en zwangere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die immuungecompromitteerd, immuundeficiënt of zwanger zijn, mogen ADSTILADRIN niet bereiden, toedienen of ermee in aanraking komen vanwege het theoretische risico van een infectie met het adenovirus (zie rubriek 6.6).

Immuungecompromitteerde patiënten

Immuungecompromitteerde patiënten, onder wie degenen die worden behandeld met immunosuppressiva, mogen niet met ADSTILADRIN in contact komen vanwege het theoretische risico van een infectie met het adenovirus.

Uitscheiding van vectoren

Patiënten dienen de instructie te krijgen om twee kopjes virusdodend middel (bijv. bleekwater zoals natriumhypochloriet 5%) in de toiletpot te gieten alvorens te urineren en 15 minuten te wachten alvorens het toilet door te spoelen. Dit dient gedurende de eerste 2 dagen na elke behandeling te worden gedaan. Patiënten dienen de instructie te krijgen hun handen te wassen na toiletgebruik.

Urinewegletsel en -besmetting

Vanwege de intravesicale toedieningsweg dient ervoor te worden gezorgd dat er geen letsel aan de urinewegen wordt toegebracht en dat er geen verontreinigende stoffen in het urinewegstelsel gebracht worden.

Anticonceptiemaatregelen bij mannen en vrouwen

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis anticonceptie in de vorm van een barrièremethode te gebruiken om blootstelling van sekspartners aan het virus te vermijden (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen tijdens de behandeling en gedurende een periode van 6 maanden na de laatste dosis een effectieve (dubbele) anticonceptiemethode te gebruiken om het theoretische risico op blootstelling van foetuscellen aan het virus te vermijden (zie rubriek 4.6).

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die worden behandeld met ADSTILADRIN mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren.

Voorbehandeling met een anticholinergicum

Voorafgaand aan elke instillatie wordt premedicatie met een enkelvoudige dosis van een anticholinergicum aanbevolen (tenzij gecontra-indiceerd) om mogelijke irritatie van de blaas te verminderen en voortijdige blaaslediging te voorkomen.

Hulpstof met bekend effect

ADSTILADRIN bevat polysorbaat 80, dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Alvorens met ADSTILADRIN te starten dient de zwangerschapsstatus te worden gecontroleerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve (dubbele) anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie in de vorm van een barrièremethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen of er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nadofaragene firadenovec bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). ADSTILADRIN mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nadofaragene firadenovec noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nadofaragene firadenovec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ADSTILADRIN moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van nadofaragene firadenovec op de vruchtbaarheid. Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADSTILADRIN heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren tekenen en symptomen betreffende de lagere urinewegen gerelateerd aan de intravesiculaire instillatie: afscheiding uit de indruppelplaats (33,1%), blaasspasme (19,7%), dringende urinelozing (18,5%), hematurie (16,6%), dysurie (15,9%), urineweginfectie (14,6%), pijn in de lagere urinewegen (10,8%) en pollakisurie (9,6%). Daarnaast werden andere bijwerkingen zoals vermoeidheid (23,6%), pyrexie (15,9%), koude rillingen (15,3%), hoofdpijn (15,3%) en diarree (10,8%) ook vaak gemeld.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen (NCI-CTCAE-graad ≥ 3) waren dringende urinelozing (1,3%), syncope (0,6%), hypertensie (0,6%), blaasspasme (0,6%) en urine-incontinentie (0,6%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerking was syncope (0,6%).

De frequentie van stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 1,3%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren afscheiding uit de indruppelplaats (0,6%) en blaasspasme (0,6%).

De frequentie van onderbreking van de toediening als gevolg van bijwerkingen was 34,4%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot onderbreking van de toediening waren afscheiding uit de indruppelplaats (24,2%), dringende urinelozing (8,3%), blaasspasme (8,3%) en urine-incontinentie (2,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In het enkelarmige hoofdonderzoek CS-003 werden 157 patiënten blootgesteld aan ADSTILADRIN. In tabel 1 staan de bijwerkingen die werden vastgesteld bij patiënten met niet op BCG reagerende NMIBC. Tenzij anders vermeld zijn de frequenties van de bijwerkingen gebaseerd op de frequenties

van bijwerkingen ongeacht de oorzaak bij 157 patiënten die werden blootgesteld aan nadofaragene firadenovec gedurende een mediane behandelingsduur van 3,4 maanden in klinisch onderzoek CS-003. De frequenties van de bijwerkingen in klinisch onderzoek CS-003 zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, waarbij een gedeelte van de voorgevallen bijwerkingen andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de ziekte, de instillatieprocedure, andere medicatie of ongerelateerde oorzaken.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën volgens MedDRA. De frequenties worden gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, Neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Syncope, Duizeligheid, Paresthesie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, Opvlieger
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, Buikpijn ¹
	Vaak	Nausea, Braken, Stoelgangsnood, Gastro-intestinale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Nachtzweet, Hyperhidrose, Dermatitis allergisch
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie, Artralgie, Pijn in extremiteit, Spierzwakte, Skeletspierstijfheid
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Blaasspasme, Dringende urinelozing, Hematurie ² , Dysurie, Pijn in de onderste urinewegen ³ , Pollakisurie
	Vaak	Urine-incontinentie ⁴ , Nachtelijke mictie, Urineretentie, Hemorragie urinewegen, Urinegeur abnormaal, Cystitis niet-infectieus

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vulvovaginaal ongemak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Afscheiding uit indruppelplaats Vermoeidheid ⁵ , Pyrexie, Koude rillingen
	Vaak	Pijn, Influenza-achtige ziekte, Malaise, Geneesmiddelenintolerantie
Onderzoeken	Vaak	Urine output verhoogd

1 Omvat buikpijn, bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik en abdominaal ongemak

2 Omvat hematurie en bloed urine aanwezig

3 Omvat blaaspijn, urethraalpijn, gevoelige blaas en blaasprikkeling

4 Omvat urine-incontinentie en urge-incontinentie

5 Omvat vermoeidheid en asthenie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Syncope (0,6%) werd gemeld als bijwerking met een aanvang van 4 dagen na de behandeling. Een val als gevolg van verlies van het bewustzijn leidde tot letsels waarvoor dringende medische zorg nodig was. De syncope verdween 3 dagen na aanvang en trad bij de daaropvolgende behandelingen niet meer op.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken is geen ervaring opgedaan met overdosering van ADSTILADRIN. In het geval van een vermoede overdosering, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen, symptomatisch te worden behandeld en dienen indien nodig ondersteunende maatregelen te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen. Antineoplastische cel- en genterapie.
ATC-code: L01XL10.

Werkingsmechanisme

ADSTILADRIN is een genterapie op basis van een niet-replicerende recombinante type 5-adenovirusvector met het humane IFN α 2b-transgen. Intravesicale toediening van ADSTILADRIN resulteert in het binnengaan van virusdeeltjes in de tumorcellen en het urotheel dat het oppervlak van het blaaslumen vormt, wat leidt tot expressie van IFN α 2b-eiwit door die cellen. In de getransduceerde cellen wordt het virus-DNA niet in het genoom opgenomen. Behandeling met nadofaragene firadenovec heeft antitumoreffecten bij muizen met blaas (kankercel)-xenotransplantaten laten zien.

Farmacodynamische effecten

In het fase 1- en het fase 2-onderzoek was de farmacodynamische marker IFN α 2b aanwezig in de urine van alle patiënten, behalve bij twee patiënten met het laagste dosisniveau in het fase 1-onderzoek (3×10^9 vd/ml). Het IFN α 2b-eiwit in de urine werd gedetecteerd tot dag 12 na de dosis.

In het fase 1-onderzoek werden bij een subgroep patiënten (4 van de 17) kwantificeerbare hoeveelheden IFN α 2b-eiwit in het serum gedetecteerd. De mate van blootstelling was gering en van voorbijgaande aard, met een maximale blootstellingsduur van 96 uur na de dosis. In het fase 2-onderzoek hadden 12 van de 40 patiënten meetbaar IFN α 2b-eiwit in het serum op dag 2 van maand 1, en 2 van de 40 patiënten op dag 12.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ADSTILADRIN werden geëvalueerd in onderzoek CS-003 (NCT02773849), een open-label, enkelarmig, multicentrisch hoofdonderzoek bij 157 patiënten met hooggradige (HG) niet op BCG reagerende NMIBC. In het onderzoek werden 107 patiënten met een carcinoma in situ (CIS) opgenomen, met of zonder gelijktijdige HG-Ta- of -T1-tumoren (CIS \pm Ta/T1); en 103 van deze patiënten werden beoordeeld op werkzaamheid.

Niet op BCG reagerende hoogrisico-NMIBC werd gedefinieerd als persisterende ziekte na adequate behandeling met BCG, recidiverende ziekte na een initiële tumorvrije toestand na adequate behandeling met BCG, of T1-ziekte na een eenmalige inductiekuur met BCG. Adequate behandeling met BCG werd gedefinieerd als de toediening van ten minste vijf van de zes doses van een initiële inductiekuur plus een van het volgende: ten minste twee van de drie doses onderhoudstherapie of ten minste twee van de zes doses van een tweede inductiekuur. Voorafgaand aan de behandeling hadden alle patiënten transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT) ondergaan om alle reseceerbare ziekte (Ta- en T1-componenten) te verwijderen. Een resterend CIS (componenten van tumor *in situ*) dat niet volledig te reseceren was, was toegestaan. Patiënten met extravesciaal (d.w.z. urethra, ureter of nierbekken), spierinvasief (T2-T4) of gemetastaseerd urotheelcarcinoom werden van het onderzoek uitgesloten.

De primaire doelstelling was het evalueren van het percentage volledige respons (CR) (zoals gedefinieerd door middel van negatieve resultaten bij cystoscopie, met TURBT/biopsieën indien van toepassing, en urine cytologie). De secundaire doelstelling was het evalueren van de duurzaamheid van de CR.

De ziekteactiviteit werd elke 3 maanden beoordeeld met behulp van cystoscopie, cytologie en biopsieën indien klinisch aangewezen. Bij patiënten die in maand 12 nog steeds een respons vertoonden, werden verplichte blaasbiopsieën uitgevoerd.

De patiënten kregen gedurende 12 maanden elke 3 maanden een behandeling met ADSTILADRIN (75 ml intravesicale instillatie met 3×10^{11} virusdeeltjes/ml, zie rubriek 4.2), in afwezigheid van een HG-recidief. Alle patiënten kregen een voortgezette behandeling met ADSTILADRIN aangeboden, in afwezigheid van een HG-recidief, en werden gevolgd in verband met de veiligheid ongeacht of de behandeling werd voortgezet tot 5 jaar na de eerste dosis.

De kenmerken van de CIS-onderzoekspopulatie voor de werkzaamheid (n=103) waren een mediane leeftijd van 71 jaar (spreiding van 44 tot 89 jaar), waarbij 76,7% van de patiënten ouder was dan 65 jaar. Van de patiënten was 88,3% mannelijk en 11,7% vrouwelijk. Het tumorpatroon was bij aanvang van het onderzoek CIS met T1 (4,9%), CIS met hooggradige Ta (18,4%) en alleen CIS (76,7%). Het mediane aantal eerdere BCG-instillaties was 12 (spreiding 8 tot 18).

ADSTILADRIN voldeed aan het primaire eindpunt van volledige respons na maand 3 bij patiënten met CIS \pm Ta/T1.

De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten van onderzoek CS-003

Werkzaamheidsuitkomstmaat	ADSTILADRIN (n=103)
Percentage volledige respons ^a na maand 3, % (n)	53,4% (55)
(95%-BI)	(43,3; 63,3)
Duur van de respons ^b	-
Mediaan in maanden ^c (spreiding)	9,7 (3, 61)
% (n) met duur \geq 12 maanden ^d	45,5% (25)

^a CR werd bereikt wanneer de urinecytologie negatief was en er geen laesies zichtbaar waren bij cystoscopie, en/of biopsieën van de blaas (indien uitgevoerd) negatief waren.

^b Gebaseerd op 55 patiënten die een volledige respons bereikten.

^c Weerspiegelt de periode vanaf het moment dat de volledige respons werd bereikt.

^d Nominale waarde voor het bezoek voor beoordeling van de werkzaamheid vanaf het moment van de eerste instillatie van ADSTILADRIN.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADSTILADRIN in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van maligne blaasneoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In het fase 1- en het fase 2-onderzoek was er bij de patiënten geen detecteerbare systemische blootstelling aan vector-DNA, behalve bij 1 van de 40 patiënten in het fase 2-onderzoek.

In het fase 1-onderzoek was vectorspecifiek DNA aanwezig in de urine van de meeste patiënten en in het fase 2-onderzoek in de urine van alle patiënten. De aanwezigheid stond in verband met het dosisniveau. Het vectorspecifieke DNA bleef aanwezig gedurende ten minste 14 dagen in het fase 1-onderzoek, en ten minste 12 dagen in het fase 2-onderzoek. In het fase 2-onderzoek waren 3 van de 23 (13%) patiënten vóór de tweede dosis positief voor vectorspecifiek DNA.

De hulpstof Syn3NODA versterkt een efficiënt binnengaan van het adenovirus in de urotheelcellen. De systemische blootstelling aan Syn3NODA werd beoordeeld in het fase 1-onderzoek en bleek van voorbijgaande aard te zijn, met een gemiddelde eliminatie- $t_{1/2}$ van 8,4 uur zonder aanwijzingen voor retentie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen veroorzaakte intravesicaal nadofaragene firadenovec een lichte tot matige ontsteking van de urinewegen, waaronder chronische ontsteking in de tunica muscularis, ulceratie en weefselveranderingen (urotheelhyperplasie en vacuolisatie van het cytoplasma), na de eerste en tweede dosis. Na een herstelperiode van 2 maanden na de tweede dosis, werd gedeeltelijk herstel waargenomen, met minimale ontsteking van het urotheel en fibrose in de lamina propria van de blaas die bij een paar dieren niet verdwenen.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met nadofaragene firadenovec.

Er is geen onderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met nadofaragene firadenovec. De hulpstof Syn3NODA verdeelde zich na intravesicale toediening naar de eierstokken en de baarmoeder bij vrouwelijke ratten en naar de testikels en de prostaat bij mannelijke konijnen. Nadofaragene firadenovec verdeelde zich na intravesicale toediening naar de eierstokken bij vrouwelijke apen en naar de testikels bij mannelijke apen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van Syn3NODA waren er geen behandelingsgerelateerde macroscopische of histopathologische bevindingen in reproductieweefsel van ratten (i.v. onderzoek, alleen Syn3NODA) of cynomolgus-ape (intravesicaal onderzoek) bij blootstellingen tot 143 keer, 124 keer, 47 keer en 57 keer de klinische systemische AUC bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke apen, en vrouwelijke en mannelijke ratten. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van nadofaragene firadenovec waren er geen behandelingsgerelateerde macroscopische of histopathologische bevindingen in reproductieweefsel van cynomolgus-ape bij blootstellingen tot 11 keer de klinische systemische dosis.

Er is aangetoond dat Syn3NODA zowel bij testen *in vitro* (bacteriële mutageniciteit en chromosoomafwijking in menselijke lymfocyten) als bij een micronucleustest *in vivo* bij ratten niet genotoxisch is

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Syn3NODA ([N-(3-cholamidopropyl)-N-(3-lactobionamidopropyl)]-cholamide)
Citroenzuurmonohydraat (voor aanpassing van de pH) (E330)
Natriumcitraat (voor aanpassing van de pH) (E331)
Polysorbaat 80 (E433)
Hydroxypropyl-bèta-dex (E459)
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing van de pH) (E339)
Trometamol (voor aanpassing van de pH)
Sucrose
Magnesiumchloridehexahydraat (E511)
Glycerol (E422)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica. Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Conditie voor tijdelijke bewaring van ongeopende flacons

Het product kan worden bewaard bij een temperatuur van $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gedurende een periode van maximaal 3 maanden, zonder de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum op de flacon en de doos te overschrijden.

In het geval van bewaring bij $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ dient de datum van plaatsing bij $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ te worden genoteerd. Daarnaast moet de datum waarop het geneesmiddel moet worden weggegooid indien het niet is gebruikt, op de doos worden geschreven. Deze datums dienen 3 maanden uit elkaar te liggen, maar mogen de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum niet overschrijden. Deze weggooidatum vervangt de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum.

Zodra de ontdooiprocedure van de flacon is gestart, kan ADSTILADRIN worden bewaard:

- in de koelkast bij 2-8°C gedurende in totaal 7 dagen, en
- op kamertemperatuur gedurende maximaal 24 uur, beide inclusief de ontdooitijd.
- de flacons na het starten van het ontdooien niet opnieuw invriezen.

De flacons kunnen worden verplaatst tussen koelkast- en kamertemperatuur, indien de toegestane totale bewaartijd bij elke omstandigheid niet wordt overschreden (24 uur op kamertemperatuur en 7 dagen in de koelkast inclusief de ontdooitijd).

Stabiliteit bij gebruik na optrekken uit de flacon

Indien de suspensie niet kort na het optrekken kan worden toegediend, kan de oplossing gedurende maximaal 6 uur op kamertemperatuur (20-25°C) en beschermd tegen licht, in spuiten worden bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening het risico op microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden -60°C.

Bescherm de flacons tegen licht. Bewaar de flacons in de omdoos.

Voor de bewaarcondities van ongeopende flacons en na het optrekken uit de flacon, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml intravesicale suspensie in een flacon van helder type 1-glas met één dosis, met een broombutylrubber stop en afgesloten met een verzegelde aluminium krimpdop.

Elke doos bevat vier flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GGO's).

- Gemorst ADSTILADRIN dient gedurende 30 minuten te worden behandeld met een virusdodend middel (zoals een desinfectans van natriumhypochloriet 5% of waterstofperoxide). Voor het geval er wordt gemorst, dient desinfectiemiddel aanwezig te zijn in de ruimte waar het product wordt bereid en in de ruimte waar de patiënt wordt behandeld.
- Tijdens de hantering en toediening van ADSTILADRIN dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder handschoenen, veiligheidsbril, schort of beschermende kleding) te worden gedragen.
- Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die immuungecompromitteerd, immuundeficiënt of zwanger zijn, mogen ADSTILADRIN niet bereiden, toedienen of ermee in aanraking komen.

Ontdooien en ontdooitijd

Bij ontdooien op kamertemperatuur:

Het ontdooien van bevroren flacons duurt ongeveer 3-5 uur bij plaatsing op kamertemperatuur (20-25°C) buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (8-10 uur in het binnendoosje met

scheidingsvakjes). Bescherm de flacons tegen licht, ook als ze buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes zijn ontdooid.

Bij ontdooien in de koelkast:

Het ontdooien van bevroren flacons met ADSTILADRIN duurt ongeveer 4-5 uur bij plaatsing in de koelkast (maximaal 8°C) buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (11-13 uur in het binnendoosje met scheidingsvakjes). De daaropvolgende tijd om het ontdooid ADSTILADRIN op kamertemperatuur te brengen is ongeveer 2 uur en 30 minuten buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (6 uur in het binnendoosje met scheidingsvakjes).

De flacons niet blootstellen aan hogere temperaturen.

Alle vier flacons dienen te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van zichtbare deeltjes en verkleuring. De suspensie is helder tot licht opalescent en kan opalescente spikkeltjes bevatten. Niet gebruiken als zichtbare deeltjes of verkleuring worden waargenomen. Voorzichtig mengen. Niet schudden.

Zodra de ontdooiprocedure is gestart (bij 2-8°C en/of op kamertemperatuur), dienen de datum en het tijdstip van het uit de gespecificeerde bewaarconditie halen van het product op de doos te worden genoteerd. Bij verplaatsing van het product dient de resterende tijd voor de specifieke bewaarconditie op de doos te worden genoteerd.

Benodigdheden voor instillatie

- Vier (4) ontdooid flacons met ADSTILADRIN
- Vier (4) flaconadapters met ontluchting (20 mm) geschikt voor een 30R-flacon
- Twee (2) standaard polypropyleen Luer-lock-spuiten van 50 of 60 ml of één (1) Luer-lock-spuit van minimaal 75 ml (max. 100 ml)
- Twee (2) Luer-lock-adapters:
 - Eén (1) rechte urethrale katheter of katheter voor intermitterende katheterisatie met een proximale trechtervormige opening waarin de Luer-lock-adapter kan worden geplaatst.
 - Gebruik alleen katheters die zijn gemaakt van vinyl/PVC (ongecoat of gecoat met hydrogel), rood rubberlatex of silicone om ADSTILADRIN te instilleren. Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica.

Volg de algemene voorzorgsmaatregelen voor het hanteren van biologisch gevaarlijk materiaal. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die immuungecompromiteerd, immuundeficiënt of zwanger zijn, mogen ADSTILADRIN niet bereiden, toedienen of ermee in aanraking komen.

Bereiding

1. Verwijder met een aseptische techniek de dop van de flacon met ADSTILADRIN en bevestig een flaconadapter met ontluchting volgens de instructies van de fabrikant.
2. Sluit de spuit aan op de flaconadapter en trek de inhoud van de flacon op in de spuit. Herhaal stap 1-2 voor de resterende drie (3) flacons totdat er 75 ml in één (1) of twee (2) spuiten is opgetrokken. De hoeveelheden in de spuiten hoeven niet hetzelfde te zijn.
3. Gooi het eventueel overgebleven volume weg in overeenstemming met de standaard werkprocedures van de instelling (zie hieronder 'Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel').
4. Gebruik ADSTILADRIN binnen 6 uur na het optrekken in de spuit.

Blaasinstillatie van ADSTILADRIN

- Voorafgaand aan elke instillatie van ADSTILADRIN wordt premedicatie met een anticholinergicum aanbevolen.
- ADSTILADRIN moet vóór de toediening op kamertemperatuur worden gebracht.

- Breng, alvorens ADSTILADRIN aan de patiënt toe te dienen, onder aseptische omstandigheden één rechte urinekatheter of katheter voor intermitterende katheterisatie met een proximale trechtervormige opening waarin de Luer-lock-adapter kan worden geplaatst, in de blaas in.
- Gebruik alleen katheters die zijn gemaakt van vinyl/PVC (ongecoat of gecoat met hydrogel), rood rubberlatex of silicone om ADSTILADRIN te instilleren. Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica.
- Gebruik de katheter om de blaas van de patiënt volledig te legen alvorens te instilleren. Verwijder de katheter niet.
- Bevestig het Luer-lock-uiteinde van de katheteradapter aan de spuit met ADSTILADRIN en breng het taps toelopende uiteinde van de katheteradapter in de trechteropening van de katheter.
- Instilleer langzaam 75 ml ADSTILADRIN via de katheter in de blaas en zorg ervoor dat het volledige volume wordt toegediend.
- Verwijder de katheter na instillatie.
- Laat ADSTILADRIN gedurende 1 uur in de blaas zitten. Laat de patiënt tijdens de periode van 1 uur dat het product in de blaas blijft ongeveer elke 15 minuten draaien: van de linkerzij naar de rechterzij en van rugligging naar buikligging, om het product zoveel mogelijk in contact te laten komen met het blaasoppervlak. Als de patiënt gedurende de periode dat het product in de blaas zit blaaskrampen krijgt of voortijdig urine loost, kan het draaien van de patiënt worden aangepast of gestopt.
- Verwijder ADSTILADRIN via de urinekatheter uit de blaas, of laat de patiënt urineren en de blaas volledig legen nadat 1 uur is verstreken.
- De geloosde urine dient gedurende 15 minuten met 2 kopjes virusdodend middel (bijv. bleekwater) te worden gedesinfecteerd alvorens het toilet door te spoelen. Geef de patiënt de instructie om dit gedurende de eerste 2 dagen na elke behandeling bij elke keer urineren te doen.

Te nemen maatregelen in het geval van onopzettelijke blootstelling

Onopzettelijke blootstelling aan nadofaragene firadenovec, waaronder contact met de huid, ogen en slijmvliezen, moet worden vermeden.

- In het geval van onopzettelijk contact met de huid, moet het betreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep.
- In het geval van onopzettelijk contact met de ogen, moet het betreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.
- In het geval van onopzettelijk inslikken, moet de mond onmiddellijk worden gespoeld en moet veel water worden gedronken.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat in contact is gekomen met ADSTILADRIN dient in bakken voor biologisch gevaarlijk afval te worden geplaatst om het te vernietigen. Herbruikbaar materiaal moet worden ontsmet volgens de standaard werkprocedures van de instelling voor biologisch gevaarlijk materiaal.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Amager Strandvej 405
 2770 Kastrup
 Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2035/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van ADSTILADRIN bij volwassen patiënten met niet op BCG reagerende NMIBC met een CIS en met of zonder papillaire tumoren te bevestigen, moet de vergunninghouder het primaire rapport van het lopend klinisch onderzoek ABLE-22, een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase III-onderzoek, indienen, waaronder van arm 1 met nadofaragene firadenovec als monotherapie: i) het percentage CR na maand 3 (met uitzondering van herinductie) en de duur van deze responsen; en ii) veiligheidsgegevens.	31 maart 2029

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusdeeltjes/ml intravesicale suspensie
nadofaragene firadenovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke flacon bevat 20 ml nadofaragene firadenovec suspensie met een concentratie van 3×10^{11} virusdeeltjes/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Syn3NODA, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, polysorbaat 80, hydroxypropyl- β -dex, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, trometamol, sucrose, magnesiumchloridehexahydraat, glycerol en water voor injecties. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Intravesicale suspensie

20 ml \times 4 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Intravesicaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Beschermen tegen licht. Bewaar de flacons in de doos.

Bewaren beneden -60°C.

Hieronder kan de resterende houdbaarheidsperiode onder verschillende bewaarcondities worden genoteerd.

Datum van verplaatsing naar $-20 \pm 5^\circ\text{C}$: _ / _ / _

Nieuwe uiterste gebruiksdatum (drie maanden na $-20 \pm 5^\circ\text{C}$): _ / _ / _

Na het starten van het ontdooien:

Temp.	Startdatum en -tijd	Einddatum en -tijd	Resterende tijd

Na het ontdooien mag de totale bewaartijd bij elke omstandigheid niet langer zijn dan 7 dagen bij 2-8°C en 24 uur bij 20-25°C.

Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.
Ongebruikt geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat in contact is gekomen met ADSTILADRIN dient in bakken voor biologisch gevaarlijk afval te worden geplaatst om het te vernietigen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Denemarken

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2035/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusdeeltjes/ml intravesicale suspensie
nadofaragene firadenovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke flacon bevat 20 ml nadofaragene firadenovec suspensie met een concentratie van 3×10^{11} virusdeeltjes/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Syn3NODA, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, polysorbaat 80, hydroxypropyl- β -dex, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, trometamol, sucrose, magnesiumchloridehexahydraat, glycerol en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Intravesicale suspensie

20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Intravesicaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Beschermen tegen licht. Bewaar de flacons in de doos.

Bewaren beneden -60°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.
Ongebruikt geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat in contact is gekomen met ADSTILADRIN dient in bakken voor biologisch gevaarlijk afval te worden geplaatst om het te vernietigen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Denemarken

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2035/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADSTILADRIN 3×10^{11} virusdeeltjes/ml intravesicale suspensie nadofaragene firadenovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADSTILADRIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADSTILADRIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADSTILADRIN is een genterapieproduct dat de werkzame stof nadofaragene firadenovec bevat.

ADSTILADRIN wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van niet-spierinvasieve blaaskanker. Bij niet-spierinvasieve blaaskanker worden kankercellen gevonden in het weefsel dat de binnenkant van de blaas bedekt, maar deze hebben zich niet verspreid naar de blaaswand. Het wordt gebruikt bij volwassenen bij wie de kanker niet heeft gereageerd op of bij wie de kanker is teruggekomen na een behandeling met Bacillus Calmette-Guérin (BCG, een oplossing die wordt gebruikt om het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam, te stimuleren bij de behandeling van blaaskanker).

De werkzame stof in ADSTILADRIN is nadofaragene firadenovec. Het is gebaseerd op een virus dat zo is aangepast, dat het zich niet in het lichaam kan verspreiden. Het virus heeft een werkende kopie van een gen dat instructies geeft voor het aanmaken van het interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$)-eiwit. Het virus brengt dit gen in de cellen van het oppervlak van uw blaas. Zo kan de blaas het IFN $\alpha 2b$ -eiwit aanmaken. Dit eiwit vertraagt of stopt de groei van kankercellen en helpt ook het immuunsysteem te stimuleren om kankercellen aan te vallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er is een risico dat uw kanker erger wordt als een operatie om de hele blaas of een gedeelte van de blaas te verwijderen wordt uitgesteld na behandeling met dit geneesmiddel.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u immuungecompromitteerd of immuundeficiënt bent (als het vermogen van uw immuunsysteem om infecties te bestrijden verminderd is). Uw arts zal beoordelen of u ADSTILADRIN toegediend mag krijgen.
- u een urineweginfectie heeft. Vertel het uw arts als u vóór of tijdens de behandeling met ADSTILADRIN klachten van een infectie of ontsteking van uw blaas of nieren heeft, waaronder:
 - troebele of bloederige urine;
 - pijn of een branderig gevoel bij het plassen;
 - koorts;
 - druk of krampen in uw onderbuik of rug;
 - een sterke aandrang om vaak te plassen, zelfs net nadat de blaas is gelegegd.

Wordt tijdens uw behandeling met ADSTILADRIN een urineweginfectie bij u vastgesteld? Dan zal uw arts de behandeling onderbreken totdat u de behandeling met antibiotica heeft afgemaakt en de urineweginfectie is genezen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts voordat u ADSTILADRIN toegediend krijgt.

Nadat u dit middel toegediend heeft gekregen:

- moet u tijdens de eerste 2 dagen nadat u ADSTILADRIN toegediend heeft gekregen, 2 kopjes bleekwater (bijv. 5% natriumhypochloriet) in de toiletpot gieten voordat u gaat plassen. Wacht na het plassen 15 minuten voordat u het toilet doorspoelt. Was uw handen na gebruik van het toilet. Dit is vanwege het theoretische risico dat de werkzame stof van ADSTILADRIN tijdelijk via uw urine kan worden uitgescheiden.
- mag u geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van ADSTILADRIN bij kinderen of jongeren tot 18 jaar is niet onderzocht, omdat de ziekte waarvoor het middel wordt voorgeschreven alleen bij volwassenen optreedt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADSTILADRIN nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Zwangerschap

ADSTILADRIN wordt niet aanbevolen als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen betrouwbare anticonceptie (middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt) gebruikt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van ADSTILADRIN bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of ADSTILADRIN veilig is voor gebruik tijdens de zwangerschap of dat het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.

Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens de behandeling met ADSTILADRIN en tot 6 maanden nadat u de laatste dosis toegediend heeft gekregen een betrouwbare (dubbele) anticonceptiemethode (methode die zorgt dat u niet zwanger wordt) gebruiken. Dat wil zeggen dat u 2 anticonceptiemethoden samen gebruikt, meestal een condoom of pessarium naast de pil. Uw arts zal controleren of u zwanger bent voordat u ADSTILADRIN toegediend krijgt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ADSTILADRIN in de moedermelk terecht komt. Uw arts zal beslissen of u tijdens de behandeling met ADSTILADRIN moet doorgaan met het geven van borstvoeding.

Mannen

Gebruik tijdens de behandeling met ADSTILADRIN en tot 3 maanden nadat u de laatste dosis toegediend heeft gekregen een condoom. U mag tijdens de behandeling met ADSTILADRIN en tot 3 maanden nadat u de laatste dosis toegediend heeft gekregen ook geen sperma doneren.

Partners

Partners moeten tijdens uw behandeling met ADSTILADRIN en tot 3 maanden nadat u de laatste dosis toegediend heeft gekregen contact met sperma vermijden. Dit is om te voorkomen dat uw partner in contact komt met het virus.

Als uw partner een vrouw is die zwanger kan worden, moet ze tijdens uw behandeling met ADSTILADRIN en tot 6 maanden nadat u de laatste dosis toegediend heeft gekregen een betrouwbare (dubbele) anticonceptiemethode gebruiken. Dit is om het theoretische risico op blootstelling van de foetuscellen aan het virus te voorkomen.

Besprek met uw arts welke middelen die zorgen dat u niet zwanger wordt geschikt zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat ADSTILADRIN invloed heeft op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

ADSTILADRIN bevat polysorbaat 80

ADSTILADRIN bevat een hulpstof die polysorbaat 80 wordt genoemd. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De behandeling met ADSTILADRIN wordt uitgevoerd onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met niet-spiegervasieve blaaskanker.

De behandeling met ADSTILADRIN wordt toegediend met een dosis van 3×10^{11} virusdeeltjes/ml en een hoeveelheid van 75 ml dat in uw blaas wordt ingebracht. De behandeling wordt om de 3 maanden bij u toegediend, tot u niet meer op de behandeling reageert of tot u de behandeling niet meer kunt verdragen.

Voordat u dit middel krijgt toegediend

Uw arts kan u een ander geneesmiddel (een zogenaamd anticholinergicum) geven voordat u ADSTILADRIN toegediend krijgt. Dit geneesmiddel wordt gegeven om mogelijke irritatie van de blaas te verminderen en ervoor te zorgen dat u niet hoeft te plassen wanneer ADSTILADRIN wordt toegediend. Neem dit geneesmiddel in zoals uw arts u dat heeft verteld.

Hoe krijgt u dit middel toegediend?

- Er wordt een urinekatheter (flexibel slangetje) in uw blaas ingebracht om de urine uit de blaas te halen.
- ADSTILADRIN wordt langzaam door de urinekatheter in uw blaas ingebracht. Nadat al het geneesmiddel is toegediend, wordt de katheter verwijderd.
- ADSTILADRIN blijft gedurende 1 uur in uw blaas zitten en uw arts kan u vragen om van houding te veranderen, van uw linkerzij naar uw rechterzij en van uw rug naar uw buik. Dit

wordt gedaan om ervoor te zorgen dat ADSTILADRIN het hele oppervlak van uw blaas bereikt.

- Als u tijdens de procedure blaaskrampen krijgt of plast, kan uw arts u vragen om van houding te veranderen.
- Na 1 uur leegt uw arts uw blaas met een urinekatheter, of wordt u gevraagd om te plassen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Dit geneesmiddel wordt aan u toegediend door een arts. Daarom is het onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als dat toch gebeurt, zal uw arts de symptomen behandelen als dat nodig is.

Als u een afspraak voor de toediening van dit middel vergeet

- Bel uw arts onmiddellijk om een nieuwe afspraak te maken.
- Het is heel belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u met de behandeling stopt, kan het effect van het geneesmiddel ook stoppen. Stop niet met de behandeling met ADSTILADRIN zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij het gebruik van ADSTILADRIN kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

In een klinisch onderzoek is flauwvallen (vaak, komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) als ernstige bijwerking gemeld. Zoek direct medische hulp als u gaat flauwvallen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Lekken van vloeistof uit de plaats waar het geneesmiddel werd toegediend (afscheiding uit de indruppelplaats)
- Moe zijn
- Koorts (pyrexie)
- Koude rillingen
- Samentrekking van de blaaspier zonder dat u dat wilt (blaasspasme)
- Plotselinge aandrang om te plassen (dringende urinelozing)
- Bloed in de urine (hematurie)
- Pijn bij het plassen (dysurie)
- Pijn in delen van het lichaam waar urine wordt verzameld en uitgeplast (pijn in de onderste urinewegen)
- Vaker plassen dan normaal (pollakisurie)
- Diarree
- Buikpijn
- Hoofdpijn
- Infectie in delen van het lichaam waar urine wordt verzameld en uitgeplast (urineweginfectie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn
- Griepachtige ziekte
- Zich over het algemeen niet goed voelen (malaise)
- Geneesmiddelenintolerantie
- Moeite met het ophouden van plas (urine-incontinentie)
- 's Nachts moeten plassen (nycturie)

- De blaas niet volledig kunnen legen (urineretentie)
- Bloeding in delen van het lichaam waar urine wordt verzameld en uitgeplast (hemorragie in de urinewegen)
- De urine ruikt anders dan normaal
- Ontsteking in de blaas, wat pijn en ongemak bij het plassen kan veroorzaken (cystitis niet-infectieus)
- Misselijk gevoel (nausea)
- Overgeven
- Dringende aandrang tot stoelgang (stoelgangsnood)
- Pijn in maag en darmen (gastro-intestinale pijn)
- Duizelig zijn
- Flauwvallen (syncope)
- Verdoofd gevoel, tintelend gevoel, spelden- en naaldenprikgevoel (paresthesie)
- Spierpijn (myalgie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Pijn in vingers, tenen, voeten, handen (pijn in extremiteit)
- Spierzwakte
- Spier-, bot- en gewrichtsstijfheid (musculoskeletale stijfheid)
- Nachtzweet
- Erg veel zweten (hyperhidrose)
- Allergische ontsteking van de huid (allergische dermatitis)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Opvlieger
- Erg veel plassen (urine output verhoogd)
- Verminderde eetlust
- Te weinig bloedplaatjes, bestanddelen die helpen bij de bloedstolling (trombocytopenie)
- Te weinig neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (neutropenie)
- Rusteloos gevoel
- Vervelend gevoel in de vagina en/of vulva

Neem contact op met uw arts als u andere bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het geneesmiddel bereiden en toedienen.

Bewaar dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bescherm de flacons tegen licht. Bewaar de flacons in de omdoos.

Voordat de ontdooiprocedure van de flacon wordt gestart

- Bewaren beneden -60°C.

- Kan gedurende een maximale periode van drie maanden bij een temperatuur van $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ worden bewaard. In het geval van bewaring bij $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ moet de startdatum van het bewaren bij $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ worden genoteerd. Daarnaast moet de datum waarop het geneesmiddel moet worden weggegooid als het niet is gebruikt, op de doos worden geschreven. Deze datums moeten drie maanden uit elkaar liggen, maar mogen de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum niet overschrijden. Deze weggooidatum vervangt de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum.

Vanaf het moment dat de ontdooiprocedure van de flacon wordt gestart

- Bewaren in de koelkast bij $2-8^{\circ}\text{C}$ gedurende maximaal 7 dagen (inclusief de ontdooitijd), en/of
- Bewaren op kamertemperatuur gedurende maximaal 24 uur (inclusief de ontdooitijd).

Stabiliteit bij gebruik na optrekken uit de flacon

Als de suspensie niet kort na het optrekken kan worden toegediend, kan de oplossing gedurende maximaal 6 uur op kamertemperatuur ($20-25^{\circ}\text{C}$) en beschermd tegen licht, in spuiten worden bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening het risico op verontreiniging met bacteriën, virussen en schimmels uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Voor details over het ontdooien zie de informatie bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan het einde van deze bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Wegwerpmateriaal dat in contact is gekomen met ADSTILADRIN moet in bakken voor biologisch gevaarlijk afval worden geplaatst om het te vernietigen. Herbruikbaar materiaal kan worden ontsmet volgens de standaard werkprocedures van de instelling. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nadofaragene firadenovec. Elke flacon bevat 20 ml suspensie met een concentratie van 3×10^{11} virusdeeltjes/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn Syn3NODA, citroenzuurmonohydraat (voor aanpassing van de zuurgraad) (E 330), natriumcitraat (voor aanpassing van de zuurgraad) (E 331), polysorbaat 80 (E 433) (zie rubriek 2 'ADSTILADRIN bevat polysorbaat 80'), hydroxypropyl- β -dex (E 459), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing van de zuurgraad) (E 339), trometamol (voor aanpassing van de zuurgraad), sucrose, magnesiumchloridehexahydraat (E 511), glycerol (E 422) en water voor injecties.

Hoe ziet ADSTILADRIN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADSTILADRIN is een intravesicale suspensie (suspensie voor toediening in de blaas). Na het ontdooien is ADSTILADRIN een bijna doorschijnende, kleurloze suspensie.

De flacons zijn van doorzichtig type 1-glas voor eenmalig gebruik, met een broombutylrubber stop en afgesloten met een verzegelde krimpdop.

ADSTILADRIN wordt geleverd in een kartonnen doos met vier (4) flacons van 20 ml voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405

2770 Kastrup
Denemarken

Fabrikant

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.

information.medicale@ferring.com

Tel: +351 21 940 51 90

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.

Tel: +385 1 2396 900

info@clinres-farmacija.hr

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL

Tel: +40 356 113 270

Ireland

Ferring Ireland Ltd.

Tel: +44 (0) 800 111 4126

Ferring@MedInformation.co.uk

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.

Tel: +386 1 5899 100

regulatory@salus.eu

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 54 416 010

SK0-Recepcia@ferring.com

Italia

Ferring S.p.A.

Tel: +39 02 640 00 11

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy

Puh/Tel: +358 207 401 440

info@ferring.fi

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Ferring Läkemedel AB

Tel: +46 40 691 69 00

info@ferring.se

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 674 50497

centralpharma@centralpharma.lv

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg vóór gebruik de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Immuungecompromitteerde, immuundeficiënte en zwangere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die immuungecompromitteerd, immuundeficiënt of zwanger zijn, mogen ADSTILADRIN niet bereiden, toedienen of ermee in aanraking komen vanwege het theoretische risico van een infectie met het adenovirus.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GGO's).

- Gemorst ADSTILADRIN dient gedurende 30 minuten te worden behandeld met een virusdodend middel (zoals een desinfectans van natriumhypochloriet 5% of waterstofperoxide). Voor het geval er wordt gemorst, dient desinfectiemiddel aanwezig te zijn in de ruimte waar het product wordt bereid en in de ruimte waar de patiënt wordt behandeld.
- Tijdens de hantering en toediening van ADSTILADRIN dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (waaronder handschoenen, veiligheidsbril, schort of beschermende kleding) te worden gedragen.

Ontdooien en ontdooitijd

Bij ontdooien op kamertemperatuur:

Het ontdooien van bevroren flacons met ADSTILADRIN duurt ongeveer 3-5 uur bij plaatsing op kamertemperatuur (20-25°C) buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (8-10 uur in het binnendoosje met scheidingsvakjes). Bescherm de flacons tegen licht, ook als ze buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes zijn ontdooid.

Bij ontdooien in de koelkast:

Het ontdooien van bevroren flacons met ADSTILADRIN duurt ongeveer 4-5 uur bij plaatsing in de koelkast (2-8°C) buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (11-13 uur in het binnendoosje met scheidingsvakjes). De daaropvolgende tijd om het ontdooide ADSTILADRIN op kamertemperatuur te brengen is ongeveer 2 uur en 30 minuten buiten het kartonnen binnendoosje met scheidingsvakjes (6 uur in het binnendoosje met scheidingsvakjes).

De flacons niet blootstellen aan hogere temperaturen.

Alle vier flacons dienen te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van zichtbare deeltjes en verkleuring. De suspensie is helder tot licht opalescent en kan opalescente spikkeltjes bevatten. Niet gebruiken als zichtbare deeltjes of verkleuring worden waargenomen. Voorzichtig mengen. Niet schudden.

Zodra de ontdooiprocedure is gestart (bij 2-8°C en/of op kamertemperatuur), dienen de datum en het tijdstip van het uit de gespecificeerde bewaarconditie halen van het product op de doos te worden genoteerd. Bij verplaatsing van het product dient de resterende tijd voor de specifieke bewaarconditie op de doos te worden genoteerd.

Benodigdheden voor instillatie

- Vier (4) ontdooide flacons met ADSTILADRIN
- Vier (4) flaconadapters met ontluchting (20 mm) geschikt voor een 30R-flacon
- Twee (2) standaard polypropyleen Luer-lock-spuiten van 50 of 60 ml of één (1) Luer-lock-spuit van 75 ml of groter (max. 100 ml)
- Twee (2) Luer-lock-adapters:
 - Eén (1) rechte urethrale katheter of katheter voor intermitterende katheterisatie met een proximale trechtervormige opening waarin de Luer-lock-adapter kan worden geplaatst.

- Gebruik alleen katheters die zijn gemaakt van vinyl/PVC (ongecoat of gecoat met hydrogel), rood rubberlatex of silicone om ADSTILADRIN te instilleren. Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica.

Bereiding

1. Verwijder met een aseptische techniek de dop van de flacon met ADSTILADRIN en bevestig een flaconadapter met ontluchting volgens de instructies van de fabrikant.
2. Sluit de spuit aan op de flaconadapter en trek de inhoud van de flacon op in de spuit. Herhaal stap 1-2 voor de resterende drie (3) flacons totdat er 75 ml in één (1) of twee (2) spuiten is opgetrokken. De hoeveelheden in de spuiten hoeven niet hetzelfde te zijn.
3. Gooi overgebleven volume weg in overeenstemming met de algemene voorzorgsmaatregelen.
4. Gebruik ADSTILADRIN binnen 6 uur na het optrekken in de spuit.

Blaasinstillatie van ADSTILADRIN

- Voorafgaand aan elke instillatie van ADSTILADRIN wordt premedicatie met een anticholinergicum aanbevolen.
- ADSTILADRIN moet vóór de toediening op kamertemperatuur worden gebracht.
- Breng, alvorens ADSTILADRIN aan de patiënt toe te dienen, één rechte urinekatheter of katheter voor intermitterende katheterisatie met een proximale trechtervormige opening waarin de Luer-lock-adapter kan worden geplaatst, in.
- Gebruik alleen katheters die zijn gemaakt van vinyl/PVC (ongecoat of gecoat met hydrogel), rood rubberlatex of silicone om ADSTILADRIN te instilleren. Gebruik geen katheters die zijn gecoat of geïmpregneerd met zilver of antibiotica.
- Gebruik de katheter om de blaas van de patiënt volledig te legen alvorens ADSTILADRIN te instilleren. Verwijder de katheter niet.
- Bevestig het Luer-lock-uiteinde van de katheteradapter aan de spuit met ADSTILADRIN en breng het taps toelopende uiteinde van de katheteradapter in de trechteropening van de katheter.
- Instilleer langzaam 75 ml ADSTILADRIN via de katheter in de blaas en zorg ervoor dat het volledige volume wordt toegediend.
- Na de instillatie dient de katheter te worden verwijderd.
- ADSTILADRIN dient gedurende 1 uur in de blaas te blijven. Tijdens de periode van 1 uur dat het product in de blaas blijft, dient de patiënt ongeveer elke 15 minuten van de linkerzij naar de rechterzij en van rugligging naar buikligging te draaien om het product zoveel mogelijk in contact te laten komen met het blaasoppervlak. Als de patiënt gedurende de periode dat het product in de blaas zit blaaskrampen krijgt of voortijdig urine loost, kan het draaien van de patiënt worden aangepast of gestopt.
- Verwijder ADSTILADRIN uit de blaas als onderdeel van routinematig legen van de blaas, of laat de patiënt urineren en de blaas volledig legen nadat 1 uur is verstreken.
- De geloosde urine dient gedurende 15 minuten met twee kopjes virusdodend middel te worden gedesinfecteerd alvorens het toilet door te spoelen; dit dient gedurende de eerste 2 dagen na elke behandeling te worden gedaan.

Te nemen maatregelen in het geval van onbedoelde blootstelling

Onbedoelde blootstelling aan nadofaragene firadenovec, waaronder contact met de huid, ogen en slijmvliezen, moet worden vermeden.

- In het geval van onbedoeld contact met de huid, moet het betreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep.
- In het geval van onbedoeld contact met de ogen, moet het betreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.
- In het geval van onbedoeld inslikken, moet de mond onmiddellijk worden gespoeld en moet veel water worden gedronken.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat in contact is gekomen met ADSTILADRIN dient in bakken voor biologisch gevaarlijk afval te worden geplaatst om het te vernietigen. Herbruikbaar materiaal moet worden ontsmet volgens de standaard werkprocedures van de instelling voor biologisch gevaarlijk materiaal.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET
BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.