

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikalsuspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Nadofaragenfiradenovek er et genterapeutisk legemiddel som setter inn genet som uttrykker humant interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) -protein i blæreceller. Det er en ikke-replikerende rekombinant type 5 adenovirusvektor som inneholder cDNA-et av IFN $\alpha 2b$ -transgenet under kontroll av cytomegalovirus «immediate-early» (IE) -promotor.

Nadofaragenfiradenovek produseres i humane embryonale nyreceller via rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert hetteglass inneholder 20 ml suspensjon med nadofaragenfiradenovek i en konsentrasjon 3×10^{11} viruspartikler (vp)/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 9,6 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intravesikalsuspensjon.

Opaliserende, fargeløs suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ADSTILADRIN er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -ikke-reagerende og ikke-muskelinvasiv blærekreft (NMIBC) med karsinom in situ (CIS) med eller uten papillære tumorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og administreres ved kliniske sentre og under tilsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med NMIBC.

Dosering

Den anbefalte dosen av ADSTILADRIN er 75 ml med en konsentrasjon 3×10^{11} viruspartikler (vp)/ml administrert via intravesikal instillasjon hver tredje (3.) måned.

Maksimal behandlingsvarighet skal bestemmes basert på den enkelte pasients kliniske respons og tolerabilitet. Responsen skal revurderes før hver instillasjon, og legemiddelet skal seponeres ved høygradig (HG) residiv eller uakseptabel toksisitet.

Antikolinerg forbehandling

Premedisinering med en enkeltdose av et antikolinergt legemiddel før hver instillasjon anbefales (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter som er 65 år eller eldre.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av ADSTILADRIN hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Ingen dosejustering anbefales hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke ADSTILADRIN i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen BCG-ikke-reagerende NMIBC med CIS med eller uten papillære tumorer.

Administrasjonsmåte

ADSTILADRIN skal kun brukes til intravesikal instillasjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemiddelet

ADSTILADRIN må tines og tilberedes til intravesikal instillasjon før administrasjon. For instruksjoner om tilberedning og administrering, se pkt. 6.6.

Intravesikal instillasjon

- Før et engangs- eller intermitterende urinkateter med en proksimal traktåpning med plass til luerlås-adapteret inn i blæren under aseptiske forhold. Bruk kun katetre laget av vinyl/PVC (ubelagt eller belagt med hydrogel), rød gummilateks eller silikon for å instillere ADSTILADRIN. Ikke bruk kateter som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika.
- Bruk kateteret for å tømme blæren fullstendig før instillasjonen. Ikke fjern kateteret. Det skal brukes til instillasjon av legemiddelet.
- Fest luerlås-enden av kateteradapteret til sprøyten som inneholder ADSTILADRIN, og før den avsmalnede enden av kateteradapteret inn i kateterets traktåpning.
- Instiller 75 ml ADSTILADRIN langsomt inn i blæren gjennom kateteret, og påse at hele volumet administreres.
- Fjern kateteret etter instillasjonen.
- La ADSTILADRIN ligge i blæren i én time. I løpet av den én times lange behandlingstiden, skift pasientens kroppsstilling fra venstre til høyre, rygg og abdomen for å maksimere blærens overflateeksponering. Bytt pasientens kroppsstilling omtrent hvert 15. minutt. Hvis pasienten under behandlingstiden får blærekrampes eller tømmer blæren for tidlig, kan det å endre pasientens kroppsstilling justeres eller avsluttes.
- Tøm ADSTILADRIN fra blæren via et urinkateter, eller pasienten kan late urin og tømme blæren fullstendig etter at det har gått én time.

- Desinfiser urin som er tømt fra blæren, med to kopper med virusdrepende middel (f.eks. husholdningsklorin) i 15 minutter før det skylles ned i toalettet. Gi pasienten beskjed om å gjøre dette etter hver tømning i de to første dagene etter hver behandling (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemiddelet protokollføres.

Risiko for muskelinvasiv og metastatisk blærekreft med utsatt cystektomi

Utsatt cystektomi hos pasienter med BCG-ikke-reagerende CIS med og uten papillære tumorer kan føre til utvikling av muskelinvasiv eller metastatisk blærekreft.

Av 107 pasienter med CIS behandlet med ADSTILADRIN i studien CS-003 progredierte 7,5 % (n = 8) til muskelinvasiv (pT2 eller høyere) og/eller blærekreft med spredning til lymfeknuter (pN+). Fire pasienter hadde progresjon under behandling ved tidspunktet for første residiv med en median tid fra første dose til progresjon på 686 dager (variasjonsbredde: 76–1178). De resterende fire pasientene ble reklassifisert ett stadium høyere ved tidspunktet for cystektomi med en median tid fra persistens eller residiv av CIS til cystektomi på 235 dager (variasjonsbredde: 64–335).

Cystektomi skal vurderes hos pasienter med CIS som kvalifiserer for cystektomi, hvis pasientene ikke har komplett respons på behandlingen etter tre måneder eller hvis residiv av CIS forekommer. Risikoen for å utvikle muskelinvasiv eller metastatisk blærekreft øker desto lengre cystektomien utsettes ved persisterende CIS.

Urinveisinfeksjon

Urinveisinfeksjon skal utelukkes før hver instillasjon i blæren (slimhinnebetennelse i blæren kan øke risiko for hematologisk disseminasjon av ADSTILADRIN). Hvis en urinveisinfeksjon blir diagnostisert under behandling, skal behandlingen avbrytes inntil pasienten er asymptomatisk og behandling med antibiotika er fullført.

Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide

Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide, skal ikke tilberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN på grunn av den teoretiske faren for adenovirusinfeksjon (se pkt. 6.6).

Immunkompromitterte pasienter

Immunkompromitterte pasienter, inkludert pasienter som får immunsuppressiv behandling, skal ikke komme i kontakt med ADSTILADRIN på grunn av den teoretiske faren for adenovirusinfeksjon.

Utskillelse fra vektor

Pasienter skal gis beskjed om å helle to kopper med virusdrepende middel (f.eks. husholdningsklorin, som f.eks. 5 % natriumhypokloritt) i toalettskålen før blæren tømmes, og så vente i 15 minutter før det skylles ned. Dette skal gjøres de to første dagene etter hver behandling. Pasienter skal gis beskjed om å vaske hendene etter å ha brukt toalettet.

Skade i urinveiene og kontaminasjon

På grunn av den intravesikale administrasjonsveien skal det utvises forsiktighet slik at urinveiene ikke påføres skade eller kontaminanter føres inn i urinveiene.

Prevensjonstiltak hos menn og kvinner

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke barriereprevensjon under behandlingen og i tre måneder etter siste dose for å unngå å eksponere seksualpartnere for virus (se pkt. 4.6).

Fertile kvinnelige pasienter skal bruke en effektiv (dobbel) prevensjonsmetode under behandlingen og i seks måneder etter siste dose for å unngå den teoretiske faren for å eksponere fosterceller for virus (se pkt. 4.6).

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med ADSTILADRIN skal ikke donere blod, organer, vev eller celler for transplantasjon.

Antikolinerg forbehandling

Premedisinering med en enkeltdose av et antikolinergt legemiddel før hver instillasjon anbefales (med mindre det er kontraindisert) for å redusere potensiell blæreirritasjon og for å hindre for tidlig tømning av blæren.

Hjelpestoff med kjent effekt

ADSTILADRIN inneholder polysorbat 80 som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før ADSTILADRIN initieres.

Fertile kvinner skal bruke en effektiv (dobbel) prevensjonsmetode under behandlingen og i en periode på seks måneder etter siste dose.

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal bruke barriereprevensjon under behandlingen og i en periode på tre måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av nadofaragenfiradenovek hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). ADSTILADRIN skal ikke brukes under graviditet eller av fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med nadofaragenfiradenovek nødvendig.

Amming

Det er ukjent om nadofaragenfiradenovek blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ADSTILADRIN skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig om mulig effekt av nadofaragenfiradenovek på fertilitet, og prekliniske studier er ikke gjennomført (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ADSTILADRIN har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var tegn og symptomer i nedre urinveier forbundet med den intravesikale instillasjonsprosedyren, væsling fra instillasjonsstedet (33,1 %), blærespasme (19,7 %), akutt vannlatingstrang (18,5 %), hematuri (16,6 %), dysuri (15,9 %), urinveisinfeksjon (14,6 %), nedre urinveissmerter (10,8 %) og pollakisuri (9,6 %). I tillegg ble også andre bivirkninger som utmattelse (23,6 %), feber (15,9 %), frysninger (15,3 %), hodepine (15,3 %) og diaré (10,8 %) rapportert med frekvensen vanlig.

De mest vanlige kraftige bivirkningene (NCI CTCAE grad ≥ 3) var akutt vannlatingstrang (1,3 %), synkope (0,6 %), hypertensjon (0,6 %), blærespasme (0,6 %) og urininkontinens (0,6 %).

Den mest vanlige alvorlige bivirkningen var synkope (0,6 %).

Frekvensen av behandlingsseponering på grunn av bivirkninger var 1,3 %. De mest vanlige bivirkningene som førte til behandlingsseponering, var væsling fra instillasjonsstedet (0,6 %) og blærespasme (0,6 %).

Frekvensen av doseavbrudd på grunn av bivirkninger var 34,4 %. De mest vanlige bivirkningene som førte til doseavbrudd var væsling fra instillasjonsstedet (24,2 %), akutt vannlatingstrang (8,3 %), blærespasme (8,3 %) og urininkontinens (2,5 %).

Bivirkningstabell

I den pivotale enkeltarmede studien CS-003, ble 157 pasienter eksponert for ADSTILADRIN. Tabell 1 lister bivirkningene identifisert hos pasienter med BCG-ikke-reagerende NMIBC. Med mindre annet er angitt, er bivirkningsfrekvensene basert på frekvenser for uønskede hendelser av alle årsaker identifisert hos 157 pasienter eksponert for nadofaragenfiradenovek i løpet av en median behandlingsperiode på 3,4 måneder i den kliniske studien CS-003. Bivirkningsfrekvensene fra den kliniske studien CS-003 er basert på frekvenser for uønskede hendelser av alle årsaker, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemiddelet, slik som sykdommen, andre medisiner eller ikke-relaterte årsaker.

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRAs organklasser og etter frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksjoner og infestasjoner	Svært vanlige	Urinveisinfeksjon
Blod og lymfesystem	Vanlige	Trombocytopeni Nøytropeni
Stoffskifte og ernæring	Vanlige	Redusert appetitt

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Psykiatriske tilstander	Vanlige	Rastløshet
Nervesystemet	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Synkope Svimmelhet Parestesi
Vaskulære tilstander	Vanlige	Hypertensjon Høyt blodtrykk
Mage-tarmkanalen	Svært vanlige	Diaré Abdominalmerter ¹
	Vanlige	Kvalme Oppkast Akutt avføringstrang Gastrointestinale smerter
Hud og subkutant vev	Vanlige	Nattsvette Hyperhidrose Allergisk dermatitt
Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev	Vanlige	Myalgi Artralgi Smerter i ekstremitet Muskelsvakhet Muskel-skjelettstivhet
Nyrer og urinveier	Svært vanlige	Blærespasme Akutt vannlatingstrang Hematuri ² Dysuri Nedre urinveissmerter ³ Pollakisuri
	Vanlige	Urininkontinens ⁴ Nokturi Urinretensjon Urinveisblødning Unormal urinlukte Ikke-infeksiøs cystitt
Reproduktivt system og bryster	Vanlige	Vulvovaginalt ubehag
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Væking fra instillasjonsstedet Utmattelse ⁵ Feber Frysninger
	Vanlige	Smerter Influensalignende sykdom Malaise Legemiddelintoleranse
Undersøkelser	Vanlige	Økt urinvolum

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

² Inkluderer hematuri og blod i urin påvist

³ Inkluderer blæresmerter, urinrørssmerter, ubehag i blæren og blæreirritasjon

⁴ Inkluderer urininkontinens og urgeinkontinens

⁵ Inkluderer utmattelse og asteni

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Synkope (0,6 %) var rapportert som en bivirkning med debut fire dager etter behandling. Et fall som følge av bevissthetstap, førte til skader som krevde akuttmedisinsk behandling. Synkope opphørte tre dager etter debut og forekom ikke på nytt ved senere behandlinger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke forekommet overdosering av ADSTILADRIN i kliniske studier. Ved mistanke om overdosering, skal pasienten observeres nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, behandles i henhold til symptomer og støttende behandling skal gis etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler. Antineoplastisk celle- og genterapi.
ATC-kode: L01X L10.

Virkningsmekanisme

ADSTILADRIN er en ikke-replikerende rekombinant type 5 adenovirusvektor-basert genterapi som inneholder det humane IFN α 2b-transgenet. Intravesikal administrering av ADSTILADRIN resulterer i at viruspartikler kommer inn i tumorcellene og urotelet som utgjør den luminal overflaten av blæren, og fører til at IFN α 2b-protein uttrykkes av disse cellene. Virus-DNA blir ikke integrert i genomet i de transduerte cellene. Behandling med nadofaragenfiradenovek har vist anti-tumor-effekter hos mus med blærexenografter (kreftceller).

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske markøren IFN α 2b ble påvist i urin fra alle pasienter i fase 1- og 2-studiene med unntak av to pasienter ved det laveste dosenivået i fase 1-studien (3×10^9 vp/ml). IFN α 2b-protein ble påvist i urin opptil dag 12 etter dosering.

Kvantifiserbare nivåer av IFN α 2b-protein i serum ble påvist hos en undergruppe av pasienter (4 av 17) i fase 1-studien. Eksponeringsgraden var lav og forbigående med en maksimal eksponeringsvarighet på 96 timer etter dosering. I fase 2-studien hadde 12 av 40 pasienter målbare IFN α 2b-proteiner i serum ved måned 1 dag 2 og 2 av 40 pasienter innen dag 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av ADSTILADRIN ble evaluert i studien CS-003 (NCT02773849), en åpen, enkeltarmet, multisenter, pivotal studie med 157 pasienter med høygradig (HG) BCG-ikke-reagerende NMIBC. Studien inkluderte 107 pasienter med karsinom in situ (CIS) med eller uten samtidig HG Ta- eller T1-tumorer (CIS $\pm$ Ta/T1), og 103 av disse pasientene ble evaluert for effekt.

BCG-ikke-reagerende høyrisiko NMIBC ble definert som persisterende sykdom etter adekvat BCG-behandling, residiv av sykdom etter en initial tumorfri tilstand etter adekvat BCG-behandling eller T1-sykdom etter én enkelt induksjonskur med BCG. Adekvat BCG-behandling ble definert som administrasjon av minst fem av seks doser av en initial induksjonskur pluss enten minst to av tre doser med vedlikeholdsbehandling eller minst to av seks doser med en andre induksjonskur. Alle pasienter hadde gjennomgått transuretral reseksjon av blæretumor (TURBT) for å fjerne all resektabel sykdom (Ta- og T1-komponenter) før behandling. Resterende CIS (Tis-komponenter) som ikke kunne fullstendig resekteres, var tillatt. Studien ekskluderte pasienter med ekstravesikal (dvs. urethra, ureter eller nyrebekken), muskelinvasiv (T2-T4) eller metastatisk urotelialt karsinom.

Primærmålet var å evaluere komplett respons (CR) -rate (som definert av negative resultater for cystoskopi, med TURBT/biopsier etter behov og urincytologi). Sekundærmålet var å evaluere varighet av CR.

Sykdomsstatus ble vurdert hver tredje måned via cystoskopi, cytologi og biopsier når det var klinisk indisert. Obligatoriske blærebiopsier ble gjennomført hos pasienter som fortsatt viste respons ved måned 12.

Pasienter fikk behandling med ADSTILADRIN (75 ml intravesikal instillasjon med 3×10^{11} viruspartikler/ml, se pkt. 4.2) hver tredje måned i 12 måneder i fravær av residiv av HG. Alle pasientene ble tilbudt å fortsette ADSTILADRIN-behandlingen i fravær av residiv av HG og ble fulgt opp av sikkerhetsgrunner, uavhengig av fortsatt behandling, i opptil fem år fra første dose.

Karakteristika for populasjonen i effektstudien for CIS (n = 103) var en median alder på 71 år (variasjonsbredde fra 44 til 89 år), og 76,7 % av pasientene var over 65 år. 88,3 % av pasientene var menn, og 11,7 % var kvinner. Tumormønstre ved studieinkludering var CIS med T1 (4,9 %), CIS med høygradig Ta (18,4 %) og CIS alene (76,7 %). Median antall tidligere BCG-instillasjoner var 12 (variasjonsbredde fra 8 til 18).

ADSTILADRIN oppfylte primærendepunktet komplett respons ved måned 3 hos pasienter med CIS ± Ta/T1.

Effektresultatene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Effektresultater fra studien CS-003

Utfallsmål for effekt	ADSTILADRIN (n = 103)
Komplett responsrate^a ved måned 3, % (n)	53,4 % (55)
(95 % KI)	(43,3, 63,3)
Responsvarighet^b	-
Median i måneder ^c (variasjonsbredde)	9,7 (3, 61)
% (n) med varighet $\geq$ 12 måneder ^d	45,5 % (25)

^a CR ble oppnådd når urincytologi var negativ og ingen lesjoner ble visualisert ved cystoskopi og/eller biopsier av blæren (hvis gjennomført) var negative.

^b Basert på 55 pasienter som oppnådde komplett respons.

^c Gjenspeiler perioden fra tidspunktet da komplett respons ble oppnådd.

^d Nominell verdi for effektundersøkellesbesøket fra tidspunktet for første ADSTILADRIN-instillasjon.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADSTILADRIN i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av malign blæreneoplasi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemiddelet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemiddelet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det var ingen identifiserbar systemisk eksponering av vektoravledet DNA hos pasienter i fase 1- og 2-studiene, med unntak av 1 av 40 pasienter i fase 2-studien.

Vektorspesifikt DNA ble påvist i urinen til de fleste pasientene i fase 1-studien og alle pasientene i fase 2-studien. Påvist konsentrasjon var korrelert med dosenivå. Vektorspesifikt DNA vedvarte i minst 14 dager i fase 1-studien og minst 12 dager i fase 2-studien. Tre av 23 (13 %) pasienter i fase 2-studien var positive for vektorspesifikt DNA før andre dose.

Hjelpestoffet Syn3NODA forsterker en effektiv inntrenging av adenovirus i urotelceller. Systemisk eksponering av Syn3NODA ble undersøkt i fase 1-studien og viste seg å være forbigående med en gjennomsnittlig eliminasjons- $t_{1/2}$ på 8,4 timer uten holdepunkter for retensjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en toksisitetsstudie ved gjentatt dosering hos aper forårsaket intravesikal nadofaragenfiradenovek mild til moderat urinveisinflammasjon, inkludert kronisk betennelse i tunica muscularis, ulcerasjon og vevsendringer (urotelial hyperplasi og cytoplasmisk vakuolisering) etter første og andre dose. Etter en to måneders restitusjonsperiode etter andre dose, ble det observert en delvis bedring, med minimal resterende urotelial inflammasjon og fibrose i lamina propria i blæren hos noen få dyr.

Karsinogenitetsstudier er ikke gjennomført med nadofaragenfiradenovek.

Reproduksjonstoksitetsstudier er ikke gjennomført med nadofaragenfiradenovek. Hjelpestoffet Syn3NODA ble distribuert til eggstokk og livmor hos hunnrotter og til testikler og prostata hos hannkaniner etter intravesikal dosering. Nadofaragenfiradenovek ble distribuert til eggstokk hos hunnaper og testikler hos hannaper etter intravesikal dosering. I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med Syn3NODA var det ingen behandlingsrelaterte makroskopiske eller histopatologiske funn i reproduksjonsvev hos rotter (i.v.-studie, kun Syn3NODA) eller cynomolgus-aper (intravesikal studie) ved eksponeringer opptil 143 ganger og 124 ganger, 47 ganger og 57 ganger klinisk systemisk AUC hos henholdsvis hunn- og hannaper og hunn- og hannrotter. I en toksisitetsstudie ved gjentatt dosering med nadofaragenfiradenovek var det ingen behandlingsrelaterte makroskopiske eller histopatologiske funn i reproduksjonsvev hos cynomolgus-aper ved eksponeringer opptil 11 ganger klinisk systemisk dose.

Syn3NODA er demonstrert å være ikke-gentoksisk både i *in vitro*-analyser (bakteriell mutagenitet og kromosomavvik i humane lymfocytter) og i en *in vivo*-mikronukleusstudie hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-kolamid)
Sitrønsyremonohydrat (til pH-justering) (E 330)
Natriumsitrat (til pH-justering) (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Hydroksypropylbetadeks (E 459)
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering) (E 339)
Trometamol (til pH-justering)
Sukrose
Magnesiumkloridheksahydrat (E 511)
Glyserol (E 422)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke bruk katetre som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika. Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år

Betingelser for midlertidig oppbevaring av uåpnede hetteglass

Legemiddelet kan oppbevares ved -20 ± 5 °C i en maksimumsperiode på tre måneder dersom den opprinnelige utløpsdatoen angitt på hetteglasset og esken ikke overskrides.

Ved oppbevaring ved -20 ± 5 °C skal datoen det ble satt i temperaturen -20 ± 5 , °C noteres. I tillegg må datoen legemiddelet skal kastes hvis det ikke brukes, angis på esken. Disse datoene skal være tre måneder fra hverandre i tid, men skal ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen. Datoen legemiddelet skal kastes, erstatter den opprinnelige utløpsdatoen.

Når prosedyren for tining av hetteglasset startes, kan ADSTILADRIN oppbevares:

- i kjøleskap ved $2-8$ °C i totalt sju dager og
- ved romtemperatur i maksimalt 24 timer, inkludert tiningstiden.
- hetteglasset skal ikke fryses på nytt etter at tining har startet.

Hetteglassene kan flyttes mellom kjøleskap og romtemperatur hvis den tillatte oppbevaringstiden ved hver betingelse ikke overskrides (24 timer ved romtemperatur og 7 dager i kjøleskap inkludert tiningstiden).

Bruksstabilitet etter opptrekk fra hetteglasset

Hvis suspensjonen ikke kan administreres kort tid etter opptrekk, kan oppløsningen oppbevares i sprøytene i inntil 6 timer ved romtemperatur ($20-25$ °C), beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemiddelet brukes umiddelbart, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon.

Hvis legemiddelet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst -60 °C.

Beskytt hetteglassene mot lys. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen.

For oppbevaringsbetingelser for uåpnede hetteglass og etter opptrekk fra hetteglasset, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml intravesikal suspensjon i endose hetteglass av type 1 klart glass med bromobutylgummipropp forseglet med barnesikret krympehette i aluminium.

Hver eske inneholder fire hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemiddelet

Dette legemiddelet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

- Ethvert ADSTILADRIN-utslipp skal behandles med virusdrepende middel (f.eks. 5 % natriumhypokloritt eller hydrogenperoksid-desinfiseringsmiddel) i 30 minutter.

Desinfiseringsmiddel skal være tilgjengelig i tilberedelsesområdet og pasientrommet i tilfelle søl.

- Personlig verneutstyr (inkludert hansker, vernebriller, forkle eller verneklær) skal brukes under håndtering og administrering av ADSTILADRIN.
- Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide, skal ikke tilberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN.

Tining og tiningstid

Ved tining ved romtemperatur:

Frosne hetteglass vil bruke ca. 3–5 timer på å tine utenfor esken, når de settes i romtemperatur (20–25 °C) (8–10 timer i esken). Beskytt hetteglassene mot lys, selv om de tines utenfor esken.

Ved tining i kjøleskap:

Frosne ADSTILADRIN hetteglass vil bruke ca. 4–5 timer på å tine utenfor esken når de settes i kjøleskap (opptil 8 °C) (11–13 timer i esken). Det tar ytterligere ca. 2 timer og 30 minutter før tint ADSTILADRIN når romtemperatur utenfor esken (6 timer i esken).

Ikke eksponer hetteglassene for høyere temperaturer.

Alle fire hetteglass skal inspiseres for synlige partikler eller misfarging. Suspensjonen er klar til lett opaliserende og kan inneholde opaliserende flekker. Skal ikke brukes hvis synlige partikler eller misfarging kan ses. Bland forsiktig. Skal ikke ristes.

Når prosedyren for tining startes (ved 2–8 °C og/eller ved romtemperatur), skal dato og klokkeslett for når legemiddelet tas inn og ut av de spesifiserte oppbevaringsbetingelsene, noteres på esken. Når legemiddelet hentes, skal gjenværende tid ved de spesifiserte oppbevaringsbetingelsene noteres på esken.

Nødvendige varer for instillasjon

- Fire (4) tinede hetteglass med ADSTILADRIN
- Fire (4) ventilerte hetteglassadaptere (20 mm) egnet for et 30R hetteglass
- To (2) standard 50 eller 60 ml sprøyter i polypropylen med luerlås eller én (1) sprøyte med luerlås tilsvarende eller større enn 75 ml (maks. 100 ml)
- To (2) luerlåsadaptere:
- Ett (1) engangs- eller intermitterende urinkateter med en proksimal traktåpning med plass til luerlås-adapteret.
- Bruk kun katetre laget av vinyl/PVC (ubelagt eller belagt med hydrogel), rød gummilateks eller silikon for å instillere ADSTILADRIN. Ikke bruk katetre som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika.

Følg universale forsiktighetsregler for håndtering av biologisk farlig materiale. Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide, skal ikke tilberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN.

Tilberedelse

1. Ved bruk av aseptisk teknikk, ta hetten av et hetteglass med ADSTILADRIN og fest på et ventilert hetteglassadapter i henhold til produsentens instruksjoner.
2. Koble sprøyten til hetteglassadapteret og trekk innholdet opp av hetteglasset og inn i sprøyten. Gjenta trinn 1–2 med de gjenværende tre (3) hetteglassene til 75 ml har blitt trukket opp i én (1) eller to (2) sprøyter. Volumet i sprøytene trenger ikke være likt.
3. Kast alt gjenværende volum i samsvar med institusjonens standard driftsprosedyrer (se «Forsiktighetsregler som skal følges ved avhending av legemiddelet» nedenfor).
4. Bruk ADSTILADRIN innen seks timer etter opptrekk inn i sprøyte.

Blæreinstillasjon med ADSTILADRIN

- Premedisinering med et antikolinergt legemiddel før hver instillasjon med ADSTILADRIN anbefales.
- ADSTILADRIN må nå romtemperatur før administrering.
- Før administrering av ADSTILADRIN til pasienten, før et engangs- eller intermitterende urinkateter med en proksimal traktåpning med plass til luerlås-adapteret inn i blæren under aseptiske forhold.
- Bruk kun katetre laget av vinyl/PVC (ubelagt eller belagt med hydrogel), rød gummilateks eller silikon for å instillere ADSTILADRIN. Ikke bruk katetre som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika.
- Bruk kateteret for å tømme blæren til pasienten fullstendig før instillasjonen. Ikke fjern kateteret.
- Fest luerlås-enden av kateteradapteret til sprøyten som inneholder ADSTILADRIN, og før den avsmalnede enden av kateteradapteret inn i kateterets traktåpning.
- Instiller 75 ml ADSTILADRIN langsomt i blæren gjennom kateteret og påse at hele volumet administreres.
- Fjern kateteret etter instillasjonen.
- La ADSTILADRIN ligge i blæren i én time. I løpet av én times lang behandlingstid, bytt pasientens kroppsstilling ca. hvert 15. minutt fra venstre til høyre, rygg og abdomen for å maksimere blærens overflateeksponering. Hvis pasienten får blærekramper eller tømmer blæren for tidlig i løpet av behandlingstiden, kan det å endre pasientens kroppsstilling justeres eller avsluttes.
- Tøm ADSTILADRIN fra blæren via et urinkateter, eller pasienten kan late urin og tømme blæren fullstendig etter at det har gått én time.
- Urin som er tømt fra blæren, skal desinfiseres med to kopper med virusdrepende middel (f.eks. husholdningsklorin) i 15 minutter før det skylles ned i toalettet. Gi pasienten beskjed om å gjøre dette etter hver tømning i de to første dagene etter hver behandling.

Tiltak som skal tas ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for nadofaragenfiradenovek, inkludert kontakt med hud, øyne og slimhinner, skal unngås.

- Ved utilsiktet eksponering på hud, må det berørte området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter.
- Ved utilsiktet eksponering i øyne, må det berørte området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.
- Ved utilsiktet svelging, skyll munnen umiddelbart og drikk mye vann.

Forsiktighetsregler som skal følges ved avhending av legemiddelet

Ubrukt legemiddel og engangsmateriell som har kommet i kontakt med ADSTILADRIN, skal plasseres i beholdere for biologisk farlig avfall som skal destrueres. Utstyr som ikke er til engangsbruk, må dekontamineres i samsvar med institusjonens standard driftsprosedyrer for biologisk farlig avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2035/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemiddelet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDDELET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til ADSTILADRIN hos voksne pasienter med BCG-ikke-reagerende NMIBC med CIS med eller uten papillære tumorer skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn den primære kliniske studierapporten for ABLE-22, en pågående randomisert, åpen multisenter fase III-studie, inkludert fra nadofaragenfiradenovek-monoterapi i arm 1: i) CR-raten ved tredje måned (ekskludert reinduksjon) og varighet av responsene og ii) sikkerhetsdata.	31. mars 2029

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikalsuspensjon
nadofaragenfiradenovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 20 ml suspensjon med nadofaragenfiradenovek med en konsentrasjon $\hat{a}$ 3×10^{11} viruspartikler/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Syn3NODA, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, hydroksypropylbetadeks, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, trometamol, sukrose, magnesiumkloridheksahydrat, glyserol og vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Intravesikalsuspensjon

20 ml x 4 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk
Intravesikal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Beskyttes mot lys. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen.

Oppbevares ved høyst -60 °C.

Nedenfor kan gjenværende holdbarhetstid under forskjellige oppbevaringsforhold logges.

Dato for flytting til -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Ny utløpsdato (tre måneder etter) -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Etter at tining er satt i gang:

Temp.	Startdato + klokkeslett	Sluttdato + klokkeslett	Gjenværende tid

Etter tining skal samlet oppbevaringstid ved hver oppbevaring ikke overskride 7 dager ved 2–8 °C og 24 timer ved 20–25 °C.

Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemiddelet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Ubrukt legemiddel og engangsmateriell som har kommet i kontakt med ADSTILADRIN, skal plasseres i beholdere for biologisk farlig avfall som skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/26/2035/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikalsuspensjon
nadofaragenfiradenovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 20 ml suspensjon med nadofaragenfiradenovek med en konsentrasjon 3×10^{11} viruspartikler/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Syn3NODA, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, hydroksypropylbetadeks, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, trometamol, sukrose, magnesiumkloridheksahydrat, glyserol og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Intravesikalsuspensjon

20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk
Intravesikal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Beskyttes mot lys. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen.

Oppbevares ved høyst -60 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemiddelet inneholder genetisk modifiserte organismer.
Ubrukt legemiddel og engangsmateriell som har kommet i kontakt med ADSTILADRIN, skal plasseres i beholdere for biologisk farlig avfall som skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/26/2035/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartikler/ml intravesikalsuspensjon nadofaragenfiradenovek

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADSTILADRIN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får ADSTILADRIN
3. Hvordan man gir ADSTILADRIN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan man oppbevarer ADSTILADRIN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADSTILADRIN er og hva det brukes mot

ADSTILADRIN er et genterapeutisk legemiddel som inneholder virkestoffet nadofaragenfiradenovek.

ADSTILADRIN brukes hos voksne til behandling av ikke-muskelinvasiv blærekreft. Ved ikke-muskelinvasiv blærekreft finner man kreftceller i slimhinnevevet inne i blæren, men de har ikke spredt seg til blæreveggen. Det brukes hos voksne der kreft ikke har respondert på eller har kommet tilbake etter behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG, en oppløsning som brukes for å stimulere immunsystemet, kroppens naturlige forsvar, i behandling av blærekreft).

Virkestoffet i ADSTILADRIN, nadofaragenfiradenovek, er basert på et virus som har blitt endret slik at det ikke kan spres i kroppen. Viruset leverer en fungerende kopi av genet som gir instruksjoner til interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$)-proteinet om å trenge inn i cellene på overflaten av blæren. Dette får blæren å lage IFN $\alpha 2b$ -protein som saktner eller stanser kreftcellenes vekst og bidrar også til å stimulere immunsystemet til å angripe dem.

2. Hva du må vite før du får ADSTILADRIN

Du må ikke få ADSTILADRIN

- dersom du er allergisk overfor nadofaragenfiradenovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for at kreften forverres dersom operasjon for å fjerne hele eller deler av blæren utsettes etter behandling med dette legemiddelet.

Snakk med lege før du får ADSTILADRIN dersom:

- du er immunkompromittert eller har immunsvikt (når immunsystemets evne til å bekjempe infeksjoner er nedsatt); legen vil vurdere om du skal få ADSTILADRIN,
- du har en urinveisinfeksjon; fortell legen dersom du har tegn på infeksjon eller betennelse i blære eller nyrer før eller under behandling med ADSTILADRIN, inkludert:
 - grumsete eller blodig urin
 - smerte eller sviefølelse når du later urin
 - feber
 - trykk eller krampe i nedre del av mage eller rygg
 - en sterk trang til å late urin ofte, selv rett etter at blæren har blitt tømtHvis du blir diagnostisert med en urinveisinfeksjon under behandlingen med ADSTILADRIN, vil legen sette behandlingen på pause til du har fullført antibiotikabehandlingen og urinveisinfeksjonen har gått over.

Snakk med lege før du får ADSTILADRIN hvis noe av det ovenstående gjelder for deg (eller du er usikker).

Etter at du har fått ADSTILADRIN:

- De to første dagene etter at du har fått ADSTILADRIN skal du helle to kopper (ca. 5 dl) med husholdningsklorin (for eksempel 5 % natriumhypokloritt) i toalettskålen før du later urin. Etter lating av urin skal du vente i 15 minutter før du skyller ned. Sørg for å vaske hendene etter å ha brukt toalettet. Dette er på grunn av den teoretiske risikoen for at virkestoffet i ADSTILADRIN midlertidig kan skilles ut via urinen.
- Du skal ikke donere blod, organer, vev eller celler.

Barn og ungdom

Bruk av ADSTILADRIN hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt undersøkt fordi den aktuelle sykdommen kun forekommer hos voksne.

Andre legemidler og ADSTILADRIN

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får ADSTILADRIN dersom du er gravid, ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

ADSTILADRIN anbefales ikke dersom du er gravid eller dersom du er en kvinne som kan bli gravid og som ikke bruker sikker prevensjon. Det finnes ingen data på bruk av ADSTILADRIN hos gravide kvinner. Det er ikke kjent om ADSTILADRIN er trygt å bruke under graviditet eller om det kan skade det ufødte barnet.

Dersom du kan bli gravid, skal du bruke sikker (dobbel, det vil si to prevensjonsmetoder som brukes samtidig, vanligvis en barrieremetode som kondom i tillegg til hormonell prevensjon) prevensjon under behandlingsperioden med ADSTILADRIN og i en periode på seks måneder etter at du har fått siste dose. Legen vil undersøke om du er gravid før du får ADSTILADRIN.

Amming

Det er ikke kjent om ADSTILADRIN skilles ut i morsmelk. Legen vil avgjøre om du skal fortsette å amme under behandlingen med ADSTILADRIN.

Menn

Bruk sikker barriereprevensjon under behandling med ADSTILADRIN og i en periode på tre måneder etter at du har fått siste dose. Du skal heller ikke donere sæd under behandling med ADSTILADRIN og i en periode på tre måneder etter at du har fått siste dose.

Partnere

Partnere må unngå kontakt med sæd under behandlingen med ADSTILADRIN og i en periode på tre måneder etter siste dose. Dette er for å unngå at partneren kommer i kontakt med viruset.

Dersom partneren er en kvinne som kan bli gravid, skal hun bruke sikker (dobbel) prevensjon mens mannen får behandling med ADSTILADRIN og i en periode på seks måneder etter siste dose. Dette er for å unngå den teoretiske risikoen for å eksponere fosterceller for viruset.

Diskuter med legen hvilke prevensjonsmetoder som egner seg.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at ADSTILADRIN påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ADSTILADRIN inneholder polysorbat 80

ADSTILADRIN inneholder et hjelpestoff som kalles polysorbat 80. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan man gir ADSTILADRIN

Behandling med ADSTILADRIN vil foregå under tilsyn av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med ikke-muskelinvasiv blærekreft.

Behandling med ADSTILADRIN gis med en dose på 3×10^{11} viruspartikler/ml i et volum på 75 ml som tilføres blæren. Du vil få behandling hver tredje måned til du ikke lenger responderer på behandlingen eller ikke lenger tolererer behandlingen.

Før du får ADSTILADRIN

Legen kan gi et annet legemiddel (et såkalt antikolinergt legemiddel) før du får ADSTILADRIN. Dette legemiddelet gis for å redusere mulig irritasjon i blæren og for å forhindre deg i å late urin når ADSTILADRIN gis. Bruk dette legemiddelet nøyaktig slik legen har fortalt deg.

Hvordan du får ADSTILADRIN

- Et urinkateter (fleksibelt rør) føres inn i blæren din for å tømme den for urin.
- ADSTILADRIN tilføres langsomt til blæren gjennom urinkateteret, som vil bli fjernet etter at alt legemiddel er gitt.
- ADSTILADRIN blir værende i blæren i én time, og legen kan be deg om å bytte kroppsstilling fra venstre til høyre og fra rygg til mage. Dette skal sørge for at ADSTILADRIN når hele overflaten av blæren.
- Hvis du får blærekrampes eller later urin under prosedyren, kan legen be deg om å endre kroppsstilling.
- Etter én time vil legen tømme blæren med et urinkateter eller du kan bli bedt om å late urin.

Dersom du gis for mye ADSTILADRIN

Ettersom en lege gir deg legemiddelet, er det usannsynlig at du vil få for mye. Dersom det skjer, vil legen behandle symptomene etter behov.

Dersom du går glipp av en avtale for behandling med ADSTILADRIN

- Ring legen umiddelbart for å få ny time.
- Det er veldig viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemiddelet.

Dersom du avbryter behandling med ADSTILADRIN

Avbrudd i behandlingen kan stoppe effekten av legemiddelet. Ikke avbryt behandling med ADSTILADRIN med mindre du har diskutert dette med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan oppstå med ADSTILADRIN:

I en klinisk studie ble besvimelse (vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) rapportert som en alvorlig bivirkning. Søk umiddelbar legehjelp dersom du opplever besvimelse.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Væske lekker fra området der legemiddelet ble gitt (væsking fra instillasjonsstedet)
- Utmattelse (fatigue)
- Feber (pyreksi)
- Frysninger
- Ufrivillig sammentrekning av blæremuskelen (blærekrampe)
- Akutt tissetrang (akutt vannlatingstrang)
- Blød i urinen (hematuri)
- Smertefull vannlating (dysuri)
- Smerter i deler av kroppen som samler og later urin (smerter i nedre urinveier)
- Unormalt hyppig urinering (pollakisuri)
- Diaré
- Magesmerter (abdominalsmarter)
- Hodepine
- Infeksjon i deler av kroppen som samler og later urin (urinveisinfeksjon)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Smerter
- Influensalignende sykdom
- Generell uvelhetsfølelse (malaise)
- Legemiddelintoleranse
- Manglende kontroll over urinlating (urininkontinens)
- Behov for å late urin om natten (nokturi)
- Manglende evne til å tømme blæren (urinretensjon)
- Blødning i deler av kroppen som samler og later urin (urinveisblødning)
- Unormal urinlukt
- Betennelse i blæren som kan forårsake smerte og ubehag ved lating av urin (ikke-infeksiøs cystitt)
- Kvalme
- Oppkast
- Akutt avføringstrang
- Mage- og tarmsmerter (gastrointestinale smerter)
- Svimmelhet
- Besvimelse (synkope)
- Følelser som nummenhet, kribling, prikking og stikking (parestesi)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Smerter i fingre, tær, føtter og hender (smerter i ekstremitet)
- Muskelsvakhet
- Stivhet i muskler, bein og ledd (muskel-skjelettstivhet)
- Nattsvette
- Overdreven svetting (hyperhidrose)
- Allergisk betennelse i huden (allergisk dermatitt)
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Hetetokter
- Økt urinvolum
- Redusert appetitt

- Lavt antall blodplater – komponenter som hjelper blodet med å koagulere (trombocytopeni)
- Lavt nivå av nøytrofiler – en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- Rastløshet
- Vulvovaginalt ubehag

Kontakt lege dersom du får eventuelle andre bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan man oppbevarer ADSTILADRIN

Påfølgende informasjon er beregnet på helsepersonell som skal tilberede og gi legemiddelet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Beskytt hetteglassene mot lys. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen.

Før prosedyren for tining av hetteglass startes

- Oppbevares ved høyst -60 °C.
- Kan oppbevares ved -20 ± 5 °C i en periode på maksimalt tre måneder. Ved oppbevaring ved -20 ± 5 °C skal datoen det ble satt i temperaturen -20 ± 5 °C, noteres. I tillegg må datoen legemiddelet skal kastes hvis det ikke brukes, angis på esken. Disse datoene skal være tre måneder fra hverandre i tid, men skal ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen. Datoen legemiddelet skal kastes, erstatter den opprinnelige utløpsdatoen.

Fra prosedyren for tining av hetteglass er satt i gang

- Oppbevares i kjøleskap ved 2–8 °C i totalt 7 dager (inkludert tiningstiden) og/eller
- oppbevares ved romtemperatur i maksimalt 24 timer (inkludert tiningstiden).

Bruksstabilitet etter opptrekk fra hetteglasset

Hvis suspensjonen ikke kan administreres kort tid etter opptrekk, kan oppløsningen oppbevares i sprøytene i inntil 6 timer ved romtemperatur (20–25 °C), beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemiddelet brukes umiddelbart, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis legemiddelet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

Se informasjon beregnet på helsepersonell på slutten av dette pakningsvedlegget for nærmere detaljer om tining.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Engangsmateriell som har kommet i kontakt med ADSTILADRIN, skal plasseres i beholdere for biologisk farlig avfall som skal destrueres. Utstyr som ikke er til engangsbruk, kan dekontamineres i samsvar med institusjonens standard driftsprosedyrer. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADSTILADRIN

- Virkestoff er nadofaragenfiradenovek. Hvert hetteglass inneholder 20 ml suspensjon med en konsentrasjon $\text{à } 3 \times 10^{11}$ viruspartikler/ml.
- De andre hjelpestoffene er Syn3NODA, sitronsyremonohydrat (til pH-justering) (E 330), natriumsitrat (til pH-justering) (E 331), polysorbat 80 (E 433) (se avsnitt 2 «ADSTILADRIN inneholder polysorbat 80»), hydroksypropylbetadeks (E 459), natriumdihydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering) (E 339), trometamol (til pH-justering), sukrose, magnesiumkloridheksahydrat (E 511), glyserol (E 422) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan ADSTILADRIN ser ut og innholdet i pakningen

ADSTILADRIN er en intravesikalsuspensjon. Når det er tint, er ADSTILADRIN en opaliserende, fargeløs suspensjon.

Hetteglassene er til engangsbruk og er gjennomsiktig glass type 1 med bromobutylgummipropp forseglet med barnesikret krympehette av aluminium.

ADSTILADRIN kommer i en eske som inneholder fire (4) 20 ml engangshetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

Tilvirker

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemiddelet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 51 90

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Dette legemiddelet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemiddelet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemiddelet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk.

Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide

Helsepersonell som er immunkompromitterte, har immunsvikt eller er gravide skal ikke tilberede, administrere eller komme i kontakt med ADSTILADRIN på grunn av den teoretiske faren for adenovirusinfeksjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemiddelet

Dette legemiddelet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

- Ethvert ADSTILADRIN-utslipp skal behandles med virusdrepende middel (f.eks. 5 % natriumhypokloritt eller hydrogenperoksid-desinfiseringsmiddel) i 30 minutter. Desinfiseringsmiddel skal være tilgjengelig i tilberedelsesområdet og pasientrommet i tilfelle søl.
- Personlig verneutstyr (inkludert hansker, vernebriller, forkle eller verneklær) skal brukes under håndtering og administrering av ADSTILADRIN.

Tining og tiningstid

Ved tining ved romtemperatur:

Frosne hetteglass med ADSTILADRIN vil bruke ca. 3–5 timer på å tine utenfor esken når de settes i romtemperatur (20–25 °C) (8–10 timer i esken). Beskytt hetteglassene mot lys, selv om de tines utenfor esken.

Ved tining i kjøleskap:

Frosne ADSTILADRIN-hetteglass vil bruke ca. 4–5 timer på å tine utenfor esken når de settes i kjøleskap (2–8 °C) (11–13 timer i esken). Det tar ytterligere ca. 2 timer og 30 minutter før tint ADSTILADRIN når romtemperatur utenfor esken (6 timer i esken).

Ikke eksponer hetteglassene for høyere temperaturer.

Alle fire hetteglass skal inspiseres for synlige partikler eller misfarging. Suspensjonen er klar til lett opaliserende og kan inneholde opaliserende flekker. Skal ikke brukes hvis synlige partikler eller misfarging kan ses. Bland forsiktig. Skal ikke ristes.

Når prosedyren for tining startes (ved 2–8 °C og/eller ved romtemperatur), skal dato og klokkeslett for når legemiddelet tas inn og ut av de spesifiserte oppbevaringsforholdene, noteres på esken. Når

legemiddelet hentes, skal gjenværende tid ved de spesifiserte oppbevaringsforholdene noteres på esken.

Nødvendige varer for instillasjon

- Fire (4) tinede hetteglass med ADSTILADRIN
- Fire (4) ventilerte hetteglassadaptere (20 mm) egnet for et 30R hetteglass
- To (2) standard 50 eller 60 ml sprøyter i polypropylen med luerlås eller én (1) sprøyte med luerlås tilsvarende eller større enn 75 ml (maks. 100 ml)
- To (2) luerlåsadaptere:
- Ett (1) engangs- eller intermitterende urinkateter med en proksimal traktåpning med plass til luerlås-adapteret.
- Bruk kun katetre laget av vinyl/PVC (ubelagt eller belagt med hydrogel), rød gummilateks eller silikon for å instillere ADSTILADRIN. Ikke bruk katetre som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika.

Tilberedelse

1. Ved bruk av aseptisk teknikk, ta hetten av et hetteglass med ADSTILADRIN og fest på et ventilert hetteglassadapter i henhold til produsentens instruksjoner.
2. Koble sprøyten til hetteglassadapteret og trekk innholdet opp av hetteglasset og inn i sprøyten. Gjenta trinn 1–2 med de gjenværende tre (3) hetteglassene til 75 ml har blitt trukket opp i én (1) eller to (2) sprøyter. Volumet i sprøytene trenger ikke være likt.
3. Kast alt resterende volum i samsvar med universelle forsiktighetsregler.
4. Bruk ADSTILADRIN innen seks timer etter opptrekk inn i sprøyte.

Blæreinstillasjon med ADSTILADRIN

- Premedisinering med et antikolinergt middel før hver instillasjon med ADSTILADRIN anbefales.
- ADSTILADRIN må nå romtemperatur før administrering.
- Før administrering av ADSTILADRIN til pasienten, før inn et engangs- eller intermitterende urinkateter med en proksimal traktåpning med plass til luerlås-adapteret.
- Bruk kun katetre laget av vinyl/PVC (ubelagt eller belagt med hydrogel), rød gummilateks eller silikon for å instillere ADSTILADRIN. Ikke bruk katetre som er belagt med eller impregnert med sølv eller antibiotika.
- Bruk kateteret for å tømme blæren til pasienten fullstendig før instillasjon av ADSTILADRIN. Ikke fjern kateteret.
- Fest luerlås-enden av kateteradapteret til sprøyten som inneholder ADSTILADRIN, og før den avsmalnede enden av kateteradapteret inn i kateterets traktåpning.
- Instiller 75 ml ADSTILADRIN langsomt i blæren gjennom kateteret og påse at hele volumet administreres.
- Etter instillasjonen skal kateteret fjernes.
- ADSTILADRIN skal ligge i blæren i én time. I løpet av én times lang behandlingstid skal pasienten bytte kroppsstilling ca. hvert 15. minutt fra venstre til høyre, rygg og abdomen for å maksimere blærens overflateeksponering. Hvis pasienten får blærekrampes eller tømmer blæren for tidlig i løpet av behandlingstiden, kan det å endre pasientens kroppsstilling justeres eller avsluttes.
- Tøm ADSTILADRIN fra blæren som en del av den rutinemessige tømningen av blæren, eller pasienten kan late urin og tømme blæren fullstendig etter at det har gått én time.
- Urin som er tømt fra blæren, skal desinfiseres med to kopper med virusdrepende middel i 15 minutter før det skylles ned i toalettet. Dette skal gjøres de to første dagene etter hver behandling.

Tiltak som skal tas ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for nadofaragenfiradenovek, inkludert kontakt med hud, øyne og slimhinner, skal unngås.

- Ved utilsiktet eksponering på hud, må det berørte området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter.
- Ved utilsiktet eksponering i øyne, må det berørte området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.
- Ved utilsiktet svelging, skyll munnen umiddelbart og drikk mye vann.

Forsiktighetsregler som skal følges ved avhending av legemiddelet

Ubrukt legemiddel og engangsmateriell som har kommet i kontakt med ADSTILADRIN, skal plasseres i beholdere for biologisk farlig avfall som skal destrueres. Utstyr som ikke er til engangsbruk, må dekontamineres i samsvar med institusjonens standard driftsprosedyrer for biologisk farlig avfall.

VEDLEGG IV
KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).