

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Nadofaragen-firadenovek är ett genterapiläkemedel som innehåller genen som uttrycker det humana interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$)-proteinet i urinblåseceller. Det är en icke-replikerande rekombinant adenovirus typ 5-vektor som innehåller cDNA av transgenen IFN $\alpha 2b$ under kontroll av cytomegalovirusets immediate-early-promotor.

Nadofaragen-firadenovek produceras i humana embryonala njurceller med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 20 ml suspension av nadofaragen-firadenovek med en koncentration på 3×10^{11} viruspartiklar (vp)/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 9,6 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Intravesikal suspension.

Opalskimrande, färglös suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADSTILADRIN är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-responsiv, icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (NMIBC) med karcinom in situ med eller utan papillära tumörer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in och administreras på kliniska centra och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter NMIBC.

Dosering

Rekommenderad dos av ADSTILADRIN är 75 ml med en koncentration på 3×10^{11} viruspartiklar (vp)/ml administrerat genom intravesikal instillation var tredje (3:e) månad.

Behandlingens maximala varaktighet ska fastställas baserat på den enskilda patientens kliniska respons och tolerabilitet. Responsen ska omprövas före varje instillation och läkemedlet ska sättas ut vid höggradigt återfall eller oacceptabel toxicitet.

Premedicinering med antikolinergika

Premedicinering med en engångsdos av ett antikolinergt läkemedel rekommenderas före varje instillation (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter som är 65 år eller äldre.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Säkerhet och effekt för ADSTILADRIN för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte fastställts. Ingen dosjustering rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ADSTILADRIN för en pediatrik population för indikationen behandling av icke-BCG-responsiv NMIBC med karcinom in situ med eller utan papillära tumörer.

Administreringsätt

ADSTILADRIN är endast avsett för intravesikal instillation.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

ADSTILADRIN måste tinas och beredas för intravesikal instillation före administrering. Anvisningar om beredning och administrering finns i avsnitt 6.6.

Intravesikal instillation

- För in en rak eller intermitterande urinkateter med en proximal trattöppning som passar till Luer-lock-adaptorn i urinblåsan under aseptiska förhållanden. Använd endast katetrar av vinyl/PVC (obelagda eller belagda med hydrogel), rött gummilatex eller silikon för instillation av ADSTILADRIN. Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika.
- Använd katetern för att helt tömma urinblåsan före instillation. Ta inte bort katetern, den ska sitta kvar för instillation av läkemedlet.
- Anslut kateteradaptorns Luer-lock-ände till sprutan som innehåller ADSTILADRIN och för in kateteradaptorns avsmalnande ände i kateterens trattöppning.
- Instillera 75 ml ADSTILADRIN långsamt i urinblåsan genom katetern och säkerställ att hela volymen administreras.
- Ta bort katetern efter instillation.
- Håll kvar ADSTILADRIN i urinblåsan i en timme. Under den en timme långa kvarhållningsperioden, ändra patientens läge från vänster till höger sida, samt till rygg- och magläge, för att maximera exponeringen av blåsans slemhinna. Ändra patientens läge ungefär var 15:e minut. Om patienten får blåskramper eller förtidig blåstömning under kvarhållningsperioden, kan vändningen av patienten anpassas eller avbrytas.
- Töm ut ADSTILADRIN från urinblåsan via en urinkateter; alternativt kan patienten urinera och tömma urinblåsan helt efter att en timme har passerat.

- Desinficera kastad urin i 15 minuter med 5 dl virusdödande medel (t.ex. hushållsblekmedel) innan den spolas ner i toaletten. Instruera patienten att göra detta efter varje urinerings under de första två dagarna efter varje behandling (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Risk för muskelinvasiv och metastaserad urinblåsecancer vid fördröjd cystektomi

Att fördröja cystektomi hos patienter med icke-BCG-responsivt karcinom in situ med eller utan papillära tumörer kan leda till utveckling av muskelinvasiv eller metastaserad urinblåsecancer.

Av de 107 patienterna med karcinom in situ som behandlades med ADSTILADRIN i studie CS-003 progredierade 7,5 % (n = 8) till muskelinvasiv (pT2 eller högre) och/eller lymfkörtelmetastaserande (pN+) urinblåsecancer. Fyra patienter fick progression under behandlingen vid tiden för första återfall med en mediantid från första dos till progression på 686 dagar (intervall: 76–1 178). Hos de återstående fyra patienterna fastställdes ett högre stadium vid cystektomin med en mediantid från persistens eller återfall av karcinom in situ till cystektomi på 235 dagar (intervall: 64–335).

Om patienter med karcinom in situ som är lämpliga för cystektomi inte uppvisar fullständig respons på behandlingen efter tre månader eller om karcinom in situ återkommer ska cystektomi övervägas. Risken för att utveckla muskelinvasiv eller metastaserad urinblåsecancer ökar ju längre cystektomin fördröjs vid kvarstående karcinom in situ.

Urinvägsinfektion

Urinvägsinfektion bör uteslutas före varje instillation i urinblåsan (inflammation i urinblåsans slemhinna kan öka risken för hematologisk spridning av ADSTILADRIN). Om en urinvägsinfektion diagnostiseras under behandling ska behandlingen avbrytas tills patienten är symptomfri och antibiotikabehandlingen är avslutad.

Hälso- och sjukvårdspersonal som är immunsupprimerade, har immunbrist eller är gravida

Hälso- och sjukvårdspersonal som är immunsupprimerade, har immunbrist eller är gravida bör inte bereda, administrera eller komma i kontakt med ADSTILADRIN på grund av den teoretiska risken för adenovirusinfektion (se avsnitt 6.6).

Immunsupprimerade patienter

Immunsupprimerade patienter, inklusive de som får immunsuppressiv behandling, ska inte komma i kontakt med ADSTILADRIN på grund av den teoretiska risken för adenovirusinfektion.

Vektorutsöndring

Patienterna ska instrueras att tillsätta 5 dl virusdödande medel (t.ex. hushållsblekmedel såsom 5 % natriumhypoklorit) i toalettstolen innan de urinerar och vänta i 15 minuter innan de spolar toaletten. Detta ska göras under de första två dagarna efter varje behandling. Patienterna ska instrueras att tvätta händerna efter toalettbesök.

Urinvägsskada och kontaminering

På grund av den intravesikala administreringsvägen bör försiktighet iakttas så att urinvägarna inte skadas eller kontaminanter förs in i urinvägssystemet.

Preventivmedel för män och kvinnor

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda en barriärmetod som preventivmedel under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen för att undvika att utsätta sexuella partners för viruset (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska använda en effektiv (dubbel) preventivmetod under behandlingen och under sex månader efter den sista dosen för att undvika den teoretiska risken för att utsätta fosterceller för viruset (se avsnitt 4.6).

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med ADSTILADRIN ska inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Premedicinering med antikolinergika

Premedicinering med en engångsdos av ett antikolinergiskt läkemedel rekommenderas före varje instillation (om det inte är kontraindicerat) för att minska risken för irritation i urinblåsan och förhindra förtidig tömning av urinblåsan.

Hjälpämne med känd effekt

ADSTILADRIN innehåller polysorbat 80, som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandling med ADSTILADRIN påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda en effektiv (dubbel) preventivmetod under behandling och under 6 månader efter den sista dosen.

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda en barriärmetod som preventivmedel under behandling och under 3 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av nadofaragen-firadenovek hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). ADSTILADRIN ska inte användas under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med nadofaragen-firadenovek.

Amning

Det är okänt om nadofaragen-firadenovek utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ADSTILADRIN efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga om möjliga effekter av nadofaragen-firadenovek på fertiliteten, och icke-kliniska studier har inte genomförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ADSTILADRIN har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna var tecken och symtom i nedre urinvägarna som är relaterade till den intravesikala instillationsproceduren, flytning från instillationsställe (33,1 %), urinblåsespasm (19,7 %), miktionssträngningar (18,5 %), hematuri (16,6 %), dysuri (15,9 %), urinvägsinfektion (14,6 %), smärta i nedre urinvägarna (10,8 %) och pollakiuri (9,6 %). Andra vanligt rapporterade biverkningar var utmattning (23,6 %), pyrexia (15,9 %), frossa (15,3 %), huvudvärk (15,3 %) och diarré (10,8 %).

De vanligaste svåra biverkningarna (NCI CTCAE grad ≥ 3) var miktionssträngningar (1,3 %), synkope (0,6 %), hypertension (0,6 %), urinblåsespasm (0,6 %) och urininkontinens (0,6 %).

Den vanligaste allvarliga biverkningen var synkope (0,6 %).

Frekvensen av avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar var 1,3 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var flytning från ställe för instillation (0,6 %) och urinblåsespasm (0,6 %).

Frekvensen av behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 34,4 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott var flytning från ställe för instillation (24,2 %), miktionssträngningar (8,3 %), urinblåsespasm (8,3 %) och urininkontinens (2,5 %).

Biverkningstabell

I den pivotala, enarmade studien CS-003 exponerades 157 patienter för ADSTILADRIN. Tabell 1 visar de biverkningar som identifierats hos patienter med icke-BCG-responsiv NMIBC. Om inte annat anges baseras biverkningsfrekvenserna på frekvensen av biverkningar oavsett orsak som identifierats hos 157 patienter som exponerats för nadofaragen-firadenovek under en medianbehandlingstid på 3,4 månader i den kliniska studien CS-003. Frekvenserna av biverkningar i den kliniska studien CS-003 baseras på frekvensen av biverkningar oavsett orsak, där en del av biverkningarna kan ha andra orsaker än läkemedlet, till exempel sjukdomen, instillationsproceduren, övrig medicinering eller orelaterade orsaker.

Biverkningarna rangordnas enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och frekvensgruppering. Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). I varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Lista över biverkningar i tabellform

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytopeni, Neutropeni
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Synkope, Yrsel, Parestesi
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, Värmevallning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, Buksmärt ¹
	Vanliga	Illamående, Kräkningar, Tarmtömningsträngning, Mag-tarmsmärt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Nattsvettningar, Hyperhidros, Dermatit, allergisk
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, Artralgi, Smärta i extremitet Muskulär svaghet, Muskuloskeletal stelhet
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Urinblåsespasm, Miktionssträngningar, Hematuri ² , Dysuri, Smärta i nedre urinvägarna ³ , Pollakiuri
	Vanliga	Urininkontinens ⁴ , Nokturi, Urinretention, Hemorragi, urinvägar, Urinlukt, onormal, Cystit, icke-infektiös
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vulvovaginalt obehag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Flytning från ställe för instillation, Utmattnings ⁵ , Pyrexia, Frossa
	Vanliga	Smärta, Influensaliknande sjukdom, Sjukdomskänsla, Läkemedelsintolerans
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Ökad urinproduktion

¹ Inkluderar buksmärt, högt sittande buksmärt, lågt sittande buksmärt och obehag i buken

² Inkluderar hematuri och blod i urin

³ Inkluderar urinblåsesmärt, urinrörssmärt; urinblåsa, obehag; och urinblåseirritation

4 Inkluderar urininkontinens och trängningsinkontinens

5 Inkluderar utmattning och asteni

Beskrivning av utvalda biverkningar

Synkope (0,6 %) rapporterades som en biverkning som uppkom 4 dagar efter behandlingen. Ett fall till följd av medvetlöshet ledde till skador som krävde akut vård. Synkopen gick över tre dagar efter debut och återkom inte vid efterföljande behandlingar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inga erfarenheter av överdosering av ADSTILADRIN i kliniska studier. Vid misstanke om överdos ska patienten övervakas noggrant avseende tecken eller symtom på biverkningar, behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder sätts in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel. Antineoplastisk cell- och genterapi ATC-kod: L01XL10.

Verkningsmekanism

ADSTILADRIN är ett läkemedel för genterapi baserat på en icke-replikerande rekombinant adenovirusvektor av typ 5 som innehåller den humana transgenen IFN α 2b. Intravesikal administrering av ADSTILADRIN resulterar i att viruspartiklar tränger in i tumörcellerna och urotelet som utgör urinblåsans luminala yta, vilket leder till att dessa celler uttrycker IFN α 2b-proteinet. I de transducerade cellerna integreras det virala DNA-materialet inte i genomet. Behandling med nadofaragen-firadenovek har visat antitumorala effekter hos möss med xenograft i urinblåsan (cancerceller).

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska markören IFN α 2b fanns i urin från alla patienter i fas 1- och fas 2-studierna, med undantag för två patienter som fick den lägsta dosen i fas 1-studien (3×10^9 vp/ml). IFN α 2b-protein i urin detekterades fram till dag 12 efter administrering.

Kvantifierbara nivåer av IFN α 2b-protein i serum detekterades i en undergrupp av patienter (4 av 17) i fas 1-studien. Exponeringsgraden var låg och övergående med en maximal exponeringstid på 96 timmar efter administrering. I fas 2-studien hade 12 av 40 patienter mätbart IFN α 2b-protein i serum vid månad 1 dag 2 och 2 av 40 patienter vid dag 12.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för ADSTILADRIN utvärderades i studie CS-003 (NCT02773849), som var en öppen, enarmad, pivotal multicenterstudie på 157 patienter med höggradig icke-BCG-responsiv NMIBC. Studien omfattade 107 patienter med karcinom in situ (CIS) med eller utan samtidig höggradig Ta- eller T1-tumör (CIS \pm Ta/T1). 103 av dessa patienter utvärderades avseende effekt.

Icke-BCG-responsiv högrisk-NMIBC definierades som kvarstående sjukdom efter adekvat BCG-behandling, sjukdomsåterfall efter ett initialt tumörfritt tillstånd efter adekvat BCG-behandling, eller T1-sjukdom efter en enda induktionsbehandling med BCG. Adekvat BCG-behandling definierades som administrering av minst fem av sex doser av en initial induktionsbehandling plus antingen minst två av tre doser av underhållsbehandling eller minst två av sex doser av en andra induktionsbehandling. Före behandlingen hade alla patienter genomgått transuretral resektion av blåstumör (TURB) för att avlägsna all resekerbar sjukdom (Ta- och T1-komponenter). Kvarvarande karcinom in situ (Tis-komponenter) som inte kunde resekeras fullständigt var tillåtet. I studien exkluderades patienter med extravasikalt (dvs. urinrör, urinledare eller njurbäcken), muskelinvasivt (T2-T4) eller metastatiskt urotelialt karcinom.

Det primära målet var att utvärdera andelen med fullständig respons (definierat som negativt resultat vid cystoskopi, med TURB/biopsier i tillämpliga fall och urincytologi). Det sekundära målet var att utvärdera den fullständiga responsens varaktighet.

Sjukdomsstatus bedömdes var tredje månad genom cystoskopi, cytologi och biopsier när det var kliniskt indicerat. Obligatoriska biopsier av urinblåsan utfördes på patienter med fortsatt respons vid månad 12.

Patienterna fick behandling med ADSTILADRIN (75 ml intravesikal instillation av 3×10^{11} viruspartiklar/ml, se avsnitt 4.2) var tredje månad i 12 månader utan förekomst av höggradigt återfall. Alla patienter erbjöds fortsatt behandling med ADSTILADRIN vid frånvaro av höggradigt återfall och följdes upp avseende säkerhet oavsett fortsatt behandling i upp till 5 år från den första dosen.

CIS-studiepopulationen för effektbedömning (n = 103) hade en medianålder på 71 år (intervall: 44 till 89 år) och 76,7 % av patienterna var över 65 år. 88,3 % av patienterna var män och 11,7 % var kvinnor. Tumörtyper vid studieinklusion var CIS med T1 (4,9 %), CIS med höggradig Ta (18,4 %) och enbart CIS (76,7 %). Medianantalet tidigare BCG-instillationer var 12 (intervall: 8 till 18).

ADSTILADRIN uppnådde det primära effektmåttet fullständig respons vid månad 3 hos patienter med CIS ± Ta/T1.

Tabell 2 visar en sammanfattning av effektergebnaten.

Tabell 2 Effektergebnat från studie CS-003

Effektergebnat	ADSTILADRIN (n=103)
Fullständig responsfrekvens^a vid månad 3, % (n)	53,4 % (55)
(95 % KI)	(43,3; 63,3)
Responsens varaktighet^b	-
Median i månader ^c (intervall)	9,7 (3; 61)
% (n) med duration \geq 12 månader ^d	45,5 % (25)

^a CR uppnåddes när urincytologin var negativ och inga lesioner kunde ses vid cystoskopi och/eller biopsier av urinblåsan (om sådana utfördes) var negativa.

^b Baserat på 55 patienter som uppnådde fullständig respons.

^c Avser perioden från det att fullständig respons uppnåddes.

^d Nominellt värde för besöket för effektbedömning från tidpunkten för den första instillationen av ADSTILADRIN.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ADSTILADRIN för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna neoplasier i urinblåsan (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det fanns ingen detekterbar systemisk exponering för vektorbaserad DNA hos patienter i fas 1- och fas 2-studierna, förutom för 1 av 40 patienter i fas 2-studien.

Vektorspecifikt DNA fanns i urinen hos de flesta av patienterna i fas 1-studien och hos samtliga patienter i fas 2-studien. Förekomsten korrelerade med dosnivån. Vektorspecifikt DNA fanns kvar i minst 14 dagar i fas 1-studien och i minst 12 dagar i fas 2-studien. 3 av 23 (13 %) patienter i fas 2-studien var positiva för vektorspecifikt DNA före den andra dosen.

Hjälpämnet Syn3NODA underlättar ett effektivt inträde av adenoviruset i urotelcellerna. Den systemiska exponeringen för Syn3NODA bedömdes i fas 1-studien och befanns vara övergående med en genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) för eliminering på 8,4 timmar utan tecken på retention.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en toxicitetsstudie med upprepade doser hos apor orsakade intravesikalt nadofaragen-firadenovek lindrig till måttlig inflammation i urinvägarna, inklusive kronisk inflammation i tunica muscularis, sår och vävnadsförändringar (urotelial hyperplasi och cytoplasmatisk vakuolisering) efter den första och andra dosen. Efter en återhämningsperiod på två månader efter den andra dosen observerades en partiell regress, med minimal kvarstående urotelial inflammation och fibros i blåsans lamina propria hos några få djur.

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med nadofaragen-firadenovek.

Inga reproduktionsstudier har genomförts med nadofaragen-firadenovek. Hjälpmidlet Syn3NODA distribuerades till ovarier och uterus hos honråttor samt till testes och prostata hos hankaniner efter intravesikal administrering. Nadofaragen-firadenovek distribuerades till ovarier hos hanapor och testes hos hanapor efter intravesikal administrering. I toxicitetsstudier med upprepade doser av Syn3NODA fanns inga behandlingsrelaterade makroskopiska eller histopatologiska fynd i reproduktionsvävnader hos råttor (i.v.-studie, endast Syn3NODA) eller cynomolgusapor (intravesikal studie) vid exponeringar upp till 143 gånger, 124 gånger, 47 gånger respektive 57 gånger det kliniska systemiska AUC-värdet hos hon- och hanapor, honråttor respektive hanråttor. I en toxicitetsstudie med upprepade doser av nadofaragen-firadenovek fanns inga behandlingsrelaterade makroskopiska eller histopatologiska fynd i reproduktionsvävnader hos cynomolgusapor vid exponeringar upp till 11 gånger den kliniska systemiska dosen.

Syn3NODA har visats vara icke-genotoxiskt i både in vitro-tester (bakteriell mutagenicitet och kromosomavvikelse i humana lymfocyter) och i en mikrokärnstudie in vivo på råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Syn3NODA ([N-(3-kolamidopropyl)-N-(3-laktobionamidopropyl)]-kolamid)
Citronsyramonohydrat (för pH-justering) (E 330)
Natriumcitrat (för pH-justering) (E 331)
Polysorbat 80 (E 433)
Hydroxietylcellulosa (E 459)

Natriumdivätefosfatdihydrat (för pH-justering) (E 339)
Trometamol (för pH-justering)
Sackaros
Magnesiumkloridhexahydrat (E 511)
Glycerol (E 422)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

Tillfällig förvaring av öppnade injektionsflaskor

Läkemedlet kan förvaras vid -20 ± 5 °C i högst tre månader utan att överskrida det ursprungliga utgångsdatumet som anges på injektionsflaskan och kartongen.

Vid förvaring vid -20 ± 5 °C ska datumet för placering vid -20 ± 5 °C noteras. Anteckna på kartongen även datum för kassering av oanvänt läkemedel. Dessa datum ska vara tre månader från varandra, men får inte överskrida det ursprungliga utgångsdatumet. Detta kasseringsdatum ersätter det ursprungliga utgångsdatumet.

När upptiningen av injektionsflaskorna har påbörjats kan ADSTILADRIN förvaras:

- i kylskåp vid 2–8 °C i totalt sju dagar och
- vid rumstemperatur i högst 24 timmar, i båda fallen inklusive upptiningstid.
- Frys inte in ampullerna på nytt efter att upptining har påbörjats.

Injektionsflaskorna kan flyttas mellan kylskåp och rumstemperatur om den tillåtna totala förvaringstiden vid respektive förvaringsförhållande inte överskrids (24 timmar vid rumstemperatur och 7 dagar i kylskåp inklusive upptiningstid).

Stabilitet vid användning efter uppdragning ur injektionsflaskan

Om suspensionen inte kan administreras kort efter uppdragningen kan lösningen förvaras i sprutor i upp till 6 timmar vid rumstemperatur (20–25 °C), skyddad mot ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under -60 °C.

Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för öppnade injektionsflaskor och efter uppdragning från injektionsflaskan finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml intravesikal suspension i engångsdos injektionsflaska av klart typ 1-glas med en bromobutylgummiprop med en säkerhetsförseglad aluminiumkapsyl.

En kartong innehåller fyra injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

- Spill av ADSTILADRIN ska behandlas med ett virusdödande medel (t.ex. 5 % natriumhypoklorit eller desinfektionsmedel med väteperoxid) i 30 minuter. Desinfektionsmedel ska finnas tillgängligt i beredningsområdet och patientrummet vid eventuellt spill.
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, förkläde eller skyddskläder) ska användas vid hantering eller administrering av ADSTILADRIN.
- Hälso- och sjukvårdspersonal som är immunsupprimerade, har immunbrist eller är gravida bör inte bereda, administrera eller komma i kontakt med ADSTILADRIN.

Upptining och upptiningstid

Vid upptining vid rumstemperatur:

Frysta injektionsflaskor tinar på cirka 3–5 timmar utanför kartongen när de placeras vid rumstemperatur (20–25 °C) (8–10 timmar i kartongen). Skydda injektionsflaskorna mot ljus, även om de tinas utanför kartongen.

Vid upptining i kylskåp:

Frysta injektionsflaskor med ADSTILADRIN tinar på cirka 4–5 timmar utanför kartongen när de placeras i kylskåp (upp till 8 °C) (11–13 timmar i kartongen). Efter upptining tar det sedan cirka 2 timmar och 30 minuter för ADSTILADRIN att nå rumstemperatur utanför kartongen (6 timmar i kartongen).

Utsätt inte injektionsflaskorna för högre temperaturer.

Alla fyra injektionsflaskorna ska inspekteras med avseende på synliga partiklar och missfärgning. Suspensionen är klar till lätt opalskimrande och kan innehålla opalskimrande fläckar. Använd inte om synliga partiklar eller missfärgning observeras. Blanda försiktigt. Får ej skakas.

När upptiningen har påbörjats (vid 2–8 °C och/eller rumstemperatur) ska datum och tidpunkt för när läkemedlet placerades vid, respektive togs från, angivna förvaringsförhållanden noteras på kartongen. När läkemedlet tas ut ska den återstående tiden vid det specifika förvaringsförhållandet noteras på kartongen.

Material som krävs för instillation

- Fyra (4) upptinade injektionsflaskor av ADSTILADRIN
- Fyra (4) ventilerade adaptrar för injektionsflaskor (20 mm) som är lämpliga för en 30R-injektionsflaska
- Två (2) standardmässiga Luer-lock-sprutor av polypropen på 50 eller 60 ml eller en (1) spruta med Luer-lock på minst 75 ml (högst 100 ml)
- Två (2) Luer-lock-adaptrar:
 - En (1) rak eller intermittent urinvägskateter med en proximal trattöppning som passar Luer-lock-adaptern.

- Använd endast katetrar av vinyl/PVC (obelagda eller belagda med hydrogel), rött gummilatex eller silikon för instillation av ADSTILADRIN. Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika.

Följ allmänna försiktighetsåtgärder för hantering av biologiskt riskmaterial. Hälso- och sjukvårdspersonal med immunsuppression, immunbrist eller som är gravida bör inte bereda, administrera eller komma i kontakt med ADSTILADRIN.

Beredning

1. Använd aseptisk teknik för att ta bort locket från en injektionsflaska med ADSTILADRIN och fäst en ventilerad flaskadapter enligt tillverkarens anvisningar.
2. Anslut sprutan till injektionsflaskans adapter och dra upp innehållet från injektionsflaskan i sprutan. Upprepa steg 1–2 för de återstående tre (3) injektionsflaskorna tills 75 ml har dragits upp i en (1) eller två (2) sprutor. Volymerna i sprutorna behöver inte vara lika stora.
3. Kassera eventuell återstående volym enligt anläggningens rutiner (se nedan, Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet).
4. Använd ADSTILADRIN inom 6 timmar efter att det dragits upp i sprutan.

Urinblåseinstillation av ADSTILADRIN

- Premedicinering med ett antikolinergiskt medel rekommenderas före varje instillation av ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN måste anta rumstemperatur före administrering.
- Innan ADSTILADRIN administreras till patienten ska en rak eller intermitterande urinkateter med en proximal trattöppning som passar Luer-lock-adaptern föras in i urinblåsan under aseptiska förhållanden.
- Använd endast katetrar av vinyl/PVC (obelagda eller belagda med hydrogel), rött gummilatex eller silikon för instillation av ADSTILADRIN. Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika.
- Använd katetern för att tömma patientens urinblåsa helt före instillation. Ta inte bort katetern.
- Anslut kateteradapterns Luer-lock-ände till sprutan som innehåller ADSTILADRIN och för in kateteradapterns avsmalnande ände i kateterens trattöppning.
- Instillera 75 ml ADSTILADRIN långsamt i urinblåsan genom katetern och säkerställ att hela volymen administreras.
- Ta bort katetern efter instillation.
- Håll kvar ADSTILADRIN i urinblåsan i en timme. Under den en timme långa kvarhållningsperioden, ändra patientens läge ungefär var 15:e minut från vänster sidoläge, höger sidoläge, ryggläge och magläge för att maximera exponeringen av urinblåsans yta. Om patienten får blåskramper eller förtidig blåstömning under kvarhållningsperioden, kan ompositioneringen av patienten anpassas eller avbrytas.
- Töm ut ADSTILADRIN från urinblåsan via en urinkateter; alternativt kan patienten urinera och tömma urinblåsan helt efter att en timme har passerat.
- Kastad urin ska desinficeras i 15 minuter med 5 dl virusdödande medel (t.ex. hushållsblekmedel) innan toaletten spolas. Instruera patienten att göra detta efter varje urinering under de första två dagarna efter varje behandling.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för nadofaragen-firadenovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, ska undvikas.

- Vid oavsiktlig exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten i minst 15 minuter.
- Vid oavsiktlig exponering av ögonen måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten i minst 15 minuter.
- Vid oavsiktligt intag, skölj omedelbart munnen och drick mycket vatten.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och engångsmaterial som har kommit i kontakt med ADSTILADRIN ska placeras i behållare för biologiskt riskmaterial för destruktion. Utrustning som inte är för engångsbruk måste dekontamineras enligt anläggningens rutiner för biologiskt riskmaterial.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2035/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för ADSTILADRIN hos vuxna patienter med icke-BCG-responsiv NMIBC med karcinom in situ med eller utan papillära tumörer ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den primära rapporten från den kliniska studien av ABLE-22, en pågående randomiserad, öppen multicenterstudie i fas III, inklusive från gruppen som fick monoterapi med nadofaragen-firadenovek (grupp 1): i) andelen med fullständig respons vid månad 3 (exklusive återinduktion) samt varaktigheten för denna respons och ii) säkerhetsdata.	31 mars 2029

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartiklar/ml intravesikal suspension
nadofaragen-firadenovek

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska innehåller 20 ml nadofaragen-firadenovek suspension med en koncentration på 3×10^{11} viruspartiklar/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Syn3NODA, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, hydroxipropylbetadex, natriumdivätefosfatdihydrat, trometamol, sackaros, magnesiumkloridhexahydrat, glycerol och vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Intravesikal suspension

20 ml \times 4 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk
Intravesikal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskorna i kartongen.

Förvaras under -60 °C.

Nedan kan den återstående hållbarhetstiden under olika förvaringsförhållanden noteras.

Datum för förflyttning till -20 ± 5 °C: _ / _ / _

Nytt utgångsdatum (tre månader efter) -20 ± 5 °C): _ / _ / _

Efter påbörjad upptining:

Temp.	Startdatum + tidpunkt	Slutdatum + tidpunkt	Återstående tid

Efter upptining får den totala förvaringstiden vid varje förvaringsförhållande inte överskrida 7 dagar vid 2–8 °C och 24 timmar vid 20–25 °C.

Får ej frysas om

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Ej använt läkemedel och engångsmaterial som har kommit i kontakt med ADSTILADRIN ska placeras i behållare för biologiskt riskmaterial för destruktion.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2035/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartiklar/ml intravesikal suspension
nadofaragen-firadenovek

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska innehåller 20 ml nadofaragen-firadenovek suspension med en koncentration på 3×10^{11} viruspartiklar/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Syn3NODA, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, hydroxipropylbetadex, natriumdivätefosfatdihydrat, trometamol, sackaros, magnesiumkloridhexahydrat, glycerol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Intravesikal suspension

20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk
Intravesikal användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskorna i kartongen.

Förvaras under -60 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Ej använt läkemedel och engångsmaterial som har kommit i kontakt med ADSTILADRIN ska placeras i behållare för biologiskt riskmaterial för destruktion.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2035/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ADSTILADRIN 3×10^{11} viruspartiklar/ml intravesikal suspension nadofaragen-firadenovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ADSTILADRIN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får ADSTILADRIN
3. Hur ADSTILADRIN ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADSTILADRIN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ADSTILADRIN är och vad det används för

ADSTILADRIN är ett läkemedel för genterapi som innehåller den aktiva substansen nadofaragen-firadenovek.

ADSTILADRIN används hos vuxna för behandling av icke-muskelinvasiv urinblåsecancer. Vid icke-muskelinvasiv urinblåsecancer finns cancercellerna i vävnaden som täcker insidan av urinblåsan, men har inte spridits till urinblåseväggen. Det används till vuxna vars cancer inte har svarat på, eller har återkommit efter behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG, en lösning som används för att stimulera immunsystemet, kroppens naturliga försvar, vid behandling av urinblåsecancer).

Den aktiva substansen i ADSTILADRIN, nadofaragen-firadenovek, är baserad på ett virus som har ändrats så att det inte längre kan spridas i kroppen. Viruset överför en fungerande kopia av den gen som ger instruktioner för att tillverka proteinet interferon- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) till cellerna i urinblåsans yta. Detta gör att urinblåsan kan tillverka IFN $\alpha 2b$ -proteinet, som bromsar eller stoppar cancercellernas tillväxt och även hjälper till att aktivera immunförsvaret så att det angriper dem.

2. Vad du behöver veta innan du får ADSTILADRIN

Du ska inte få ADSTILADRIN:

- om du är allergisk mot nadofaragen-firadenovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Det finns risk att din cancer förvärras om operationen för att ta bort hela eller delar av urinblåsan skjuts upp efter behandling med detta läkemedel.

Tala med läkare innan du får ADSTILADRIN om:

- du har nedsatt immunförsvar eller immunbrist (när immunsystemet har nedsatt förmåga att bekämpa infektioner). Din läkare kommer att bedöma om du ska få ADSTILADRIN.
- du har urinvägsinfektion. Tala om för din läkare om du har tecken på infektion eller inflammation i urinblåsan eller njurarna före eller under behandling med ADSTILADRIN, inklusive:
 - grumlig eller blodig urin
 - smärta eller en svidande känsla när du urinerar
 - feber
 - tryck eller kramp i nedre delen av magen eller ryggen
 - ett starkt behov av att urinera ofta, även direkt efter att du har tömt blåsan.
 Om du diagnostiseras med urinvägsinfektion under behandlingen med ADSTILADRIN kommer läkaren att pausa behandlingen tills du har avslutat antibiotikabehandlingen och urinvägsinfektionen är botad.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du inte är säker), tala med läkare innan du får ADSTILADRIN.

Efter att du har fått ADSTILADRIN:

- under de första två dagarna efter att du har fått ADSTILADRIN ska du hålla 5 dl hushållsblekmedel (t.ex. 5 % natriumhypoklorit) i toalettstolen innan du urinerar. När du har urinerat ska du vänta 15 minuter innan du spolar toaletten. Se till att tvätta händerna efter toalettbesök. Detta beror på att det finns en teoretisk risk att den aktiva substansen i ADSTILADRIN tillfälligt kan utsöndras via urinen.
- du ska inte donera blod, organ, vävnad eller celler.

Barn och ungdomar

Användning av ADSTILADRIN hos barn och ungdomar under 18 år har inte studerats eftersom den aktuella sjukdomen bara förekommer hos vuxna.

Andra läkemedel och ADSTILADRIN

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Graviditet

ADSTILADRIN rekommenderas inte om du är gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och som inte använder effektivt preventivmedel. Det finns inga data från användningen av ADSTILADRIN hos gravida kvinnor. Det är okänt om ADSTILADRIN är säkert att användas under graviditet eller om det kan skada ditt ofödda barn.

Om du kan bli gravid ska du använda effektivt preventivmedel (dubbelt, dvs. två preventivmetoder som används tillsammans, vanligtvis en barriärmetod som kondom tillsammans med hormonella preventivmedel) under behandling med ADSTILADRIN och under 6 månader efter att du har fått den sista dosen. Läkaren kommer att kontrollera om du är gravid innan du får ADSTILADRIN.

Amning

Det är okänt om ADSTILADRIN överförs till bröstmjolk. Läkaren avgör om du ska sluta amma under behandling med ADSTILADRIN.

Män

Använd effektivt barriärpreventivmedel under behandling med ADSTILADRIN och i tre månader efter att du har fått den sista dosen. Du ska inte heller donera sperma under behandling med ADSTILADRIN och under tre månader efter att du har fått den sista dosen.

Partners

Partners måste undvika kontakt med sperma under behandling med ADSTILADRIN och i tre månader efter att du har fått den sista dosen. Detta för att förhindra att din partner utsätts för viruset.

Om din partner är en kvinna som kan bli gravid ska hon använda effektivt (dubbelt) preventivmedel medan du får behandling med ADSTILADRIN och under sex månader efter att du har fått den sista dosen. Detta för att förhindra den teoretiska risken för att fostrets celler utsätts för viruset.

Diskutera med läkaren vilka preventivmetoder som är lämpliga.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att ADSTILADRIN kommer att påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

ADSTILADRIN innehåller polysorbat 80

ADSTILADRIN innehåller ett hjälpämne som heter polysorbat 80. Polysorbater kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur ADSTILADRIN ges

Behandling med ADSTILADRIN övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med icke-muskelinvasiv urinblåsecancer.

Behandling med ADSTILADRIN ges med en dos på 3×10^{11} viruspartiklar/ml med en volym på 75 ml som förs in i urinblåsan. Behandlingen kommer att ges var tredje månad tills du inte längre svarar på behandlingen eller om du inte längre tål behandlingen.

Innan du får ADSTILADRIN

Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel (ett så kallat antikolinergiskt medel) innan du får ADSTILADRIN. Detta läkemedel ges för att minska eventuell irritation i urinblåsan och förhindra att du urinerar när ADSTILADRIN ges. Ta detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Hur du får ADSTILADRIN

- En urinkateter (flexibelt rör) kommer att sättas in i urinblåsan för att tömma den på urin.
- ADSTILADRIN släpps in långsamt i urinblåsan genom urinkatetern, som sedan tas bort efter att allt läkemedel har getts.
- ADSTILADRIN stannar kvar i urinblåsan i en timme och läkaren kan be dig att byta position från vänster till höger och från ryggläge till magläge. Detta görs för att säkerställa att ADSTILADRIN når hela ytan av urinblåsan.
- Om du får kramp i urinblåsan eller urinerar under proceduren, kan läkaren be dig att byta position.
- Efter en timme tömmer läkaren urinblåsan med en urinkateter, eller också kan du bli ombedd att kissa.

Om du har fått för stor mängd av ADSTILADRIN

Eftersom läkemedlet ges av en läkare är det osannolikt att du får för mycket. Om det sker kommer läkaren att behandla symtomen efter behov.

Om du missar ett besök för att få ADSTILADRIN

- Ring läkaren omedelbart för att boka ett nytt besök.
- Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du slutar att få ADSTILADRIN

Om behandlingen avbryts kan effekten av läkemedlet upphöra. Avbryt inte behandlingen med ADSTILADRIN om du inte har diskuterat det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma med ADSTILADRIN:

I en klinisk studie rapporterades svimning (vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) som allvarlig biverkning. Sök omedelbart läkarvård om du svimmar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Vätska som läcker från stället där läkemedlet gavs (flytning från ställe för instillation)
- Trötthetskänsla (utmattning)
- Feber (pyrexia)
- Frossa
- Ofrivillig sammandragning av urinblåsans muskler (urinblåsespasm)
- Plötslig kissnödighet (miktionssträngningar)
- Blod i urinen (hematuri)
- Smärtsam urinering (dysuri)
- Smärta i delar av kroppen som samlar upp och släpper ut urin (smärta i nedre urinvägarna)
- Behov av att kissa ovanligt ofta (pollakiuri)
- Diarré
- Magont (buksmärta)
- Huvudvärk
- Infektion i delar av kroppen som samlar upp och släpper ut urin (urinvägsinfektion)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta
- Influensaliknande sjukdom
- Allmän sjukdomskänsla (sjukdomskänsla)
- Läkemedelsintolerans
- Brist på kontroll över urinering (urininkontinens)
- Behov av att urinera på natten (nocturi)
- Oförmåga att tömma urinblåsan helt (urinretention)
- Blödning i delar av kroppen som samlar upp och släpper ut urin (hemorragi, urinvägar)
- Avvikande urinlukt
- Inflammation i urinblåsan som kan orsaka smärta och obehag vid urinering (cystit, icke-infektiös)
- Illamående
- Kräkningar
- Akut behov av tarmtömning (tarmtömningsträngning)
- Mag- och tarmsmärta (gastrointestinal smärta)
- Yrsel
- Svimning (synkope)
- Känslor som domningar, stickningar och myrkrypningar (parestesi)

- Muskelsmärta (myalgi)
- Ledsmärta (artralgi)
- Smärta i fingrar, tår, fötter, händer (smärta i extremitet)
- Muskulär svaghet
- Stelhet i muskler, ben och leder (muskuloskeletal stelhet)
- Nattsvettning
- Kraftiga svettningar (hyperhidros)
- Allergisk inflammation i huden (dermatit, allergisk)
- Högt blodtryck (hypertension)
- Värmevallning
- Överdriven urinering (ökad urinproduktion)
- Minskad aptit
- Låga nivåer av blodplättar, beståndsdelar som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni)
- Låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutropeni)
- Känsla av rastlöshet
- Vulvovaginalt obehag

Tala med läkare om du får några andra biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ADSTILADRIN ska förvaras

Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal som ska bereda och administrera läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen.

Innan upptiningen av injektionsflaskorna har påbörjats

- Förvaras under -60 °C .
- Kan förvaras vid $-20 \pm 5\text{ °C}$ under en period på högst tre månader. Vid förvaring vid $-20 \pm 5\text{ °C}$ ska datumet för placering vid $-20 \pm 5\text{ °C}$ noteras. Anteckna på kartongen även datum för kassering av oanvänt läkemedel. Dessa datum ska vara tre månader från varandra, men får inte överskrida det ursprungliga utgångsdatumet. Detta kasseringsdatum ersätter det ursprungliga utgångsdatumet.

Efter att upptiningen av injektionsflaskorna har påbörjats

- Förvaras kyld vid $2\text{--}8\text{ °C}$ i totalt sju dagar (inklusive upptiningstid) och/eller
- Förvaras vid rumstemperatur i högst 24 timmar (inklusive upptiningstid).

Stabilitet efter uppdragning från injektionsflaskan

Om suspensionen inte kan administreras kort efter uppdragningen kan lösningen förvaras i sprutor i upp till 6 timmar vid rumstemperatur ($20\text{--}25\text{ °C}$), skyddad mot ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

För mer information om upptining, se informationen som är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal i slutet av denna bipacksedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Engångsmaterial som har kommit i kontakt med ADSTILADRIN ska placeras i behållare för biologiskt riskmaterial för destruktion. Utrustning som inte är för engångsbruk kan dekontamineras enligt anläggningens rutiner. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nadofaragen-firadenovek. Varje injektionsflaska innehåller 20 ml suspension med en koncentration på 3×10^{11} viruspartiklar/ml.
- Övriga hjälpämnen är Syn3NODA, citronsyramonohydrat (för pH-justering) (E 330), natriumcitrat (för pH-justering) (E 331), polysorbat 80 (E 433) (se avsnitt 2 ”ADSTILADRIN innehåller polysorbat 80”), hydroxiipropylbetadex (E 459), natriumdivätefosfatdihydrat (för pH-justering) (E 339), trometamol (för pH-justering), sackaros, magnesiumkloridhexahydrat (E 511), glycerol (E 422) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ADSTILADRIN är en intravesikal suspension. När ADSTILADRIN har tinat är det en opalskimrande, färglös suspension.

Injektionsflaskorna är engångsflaskor av genomskinligt typ 1-glas med en propp av brombutylgummi med en säkerhetsförseglad kapsyl.

ADSTILADRIN tillhandahålls i en kartong som innehåller fyra (4) 20 ml injektionsflaskor för engångsbruk.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Danmark

Tillverkare

FinVector Oy
Microkatu 1s
70210 Kuopio
Finland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

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.
Tel: +351 21 940 51 90

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Läs produktresumén före användning.

Hälso- och sjukvårdspersonal som är immunsupprimerade, har immunbrist eller är gravida

Hälso- och sjukvårdspersonal som är immunsupprimerade, har immunbrist eller är gravida bör inte bereda, administrera eller komma i kontakt med ADSTILADRIN på grund av den teoretiska risken för adenovirusinfektion.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

- Spill av ADSTILADRIN ska behandlas med ett virusdödande medel (t.ex. 5 % natriumhypoklorit eller desinfektionsmedel med väteperoxid) i 30 minuter. Desinfektionsmedel ska finnas tillgängligt i beredningsområdet och patientrummet vid eventuell spill.
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, förkläde eller skyddskläder) ska användas vid hantering eller administrering av ADSTILADRIN.

Upptining och upptiningstid

Vid upptining vid rumstemperatur:

Frysta injektionsflaskor med ADSTILADRIN tinar på cirka 3–5 timmar utanför kartongen när de placeras i rumstemperatur (20–25 °C) (8–10 timmar i kartongen). Skydda injektionsflaskorna mot ljus, även om de tinas utanför kartongen.

Vid upptining i kylskåp:

Frysta injektionsflaskor med ADSTILADRIN tinar på cirka 4–5 timmar utanför kartongen när de placeras i kylskåp (2–8°C) (11–13 timmar i kartongen). Efter upptining tar det sedan cirka 2 timmar och 30 minuter för ADSTILADRIN att nå rumstemperatur utanför kartongen (6 timmar i kartongen).

Utsätt inte injektionsflaskorna för högre temperaturer.

Alla fyra injektionsflaskorna ska inspekteras med avseende på synliga partiklar och missfärgning. Suspensionen är klar till lätt opalskimrande och kan innehålla opalskimrande fläckar. Använd inte om synliga partiklar eller missfärgning observeras. Blanda försiktigt. Får ej skakas.

När upptiningen har påbörjats (vid 2–8 °C och/eller rumstemperatur) ska datum och tidpunkt för när läkemedlet placerades vid, respektive togs från, angivna förvaringsförhållanden noteras på kartongen. När läkemedlet tas ut ska den återstående tiden vid det specifika förvaringsförhållandet noteras på kartongen.

Material som krävs för instillation

- Fyra (4) upptinade injektionsflaskor av ADSTILADRIN
- Fyra (4) ventilerade adapterar för injektionsflaskor (20 mm) som är lämpliga för en 30R-injektionsflaska
- Två (2) standardmässiga Luer-lock-sprutor av polypropen på 50 eller 60 ml eller en (1) spruta med Luer-lock på minst 75 ml (högst 100 ml)
- Två (2) Luer-lock-adapterar:
 - En (1) rak eller intermitterent urinvägskateter med en proximal trattöppning som passar Luer-lock-adaptern.
 - Använd endast katetrar av vinyl/PVC (obelagda eller belagda med hydrogel), rött gummilatex eller silikon för instillation av ADSTILADRIN. Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika.

Beredning

1. Använd aseptisk teknik för att ta bort locket från en injektionsflaska med ADSTILADRIN och fäst en ventilerad flaskadapter enligt tillverkarens anvisningar.
2. Anslut sprutan till injektionsflaskans adapter och dra upp innehållet från injektionsflaskan i sprutan. Upprepa steg 1–2 för de återstående tre (3) injektionsflaskorna tills 75 ml har dragits upp i en (1) eller två (2) sprutor. Volymerna i sprutorna behöver inte vara lika stora.
3. Kassera eventuell återstående volym enligt allmänna försiktighetsåtgärder.

4. Använd ADSTILADRIN inom 6 timmar efter att det dragits upp i sprutan.

Urinblåseinstillation av ADSTILADRIN

- Premedicinering med ett antikolinergikum rekommenderas före varje instillation av ADSTILADRIN.
- ADSTILADRIN måste anta rumstemperatur före administrering.
- Innan ADSTILADRIN administreras till patienten ska en rak eller intermitterent urinkateter med en proximal trattöppning som passar Luer-lock-adaptorn föras in.
- Använd endast katetrar av vinyl/PVC (obelagda eller belagda med hydrogel), rött gummilatex eller silikon för instillation av ADSTILADRIN. Använd inte katetrar som är belagda med eller innehåller silver eller antibiotika.
- Använd katetern för att tömma patientens urinblåsa helt före instillation av ADSTILADRIN. Ta inte bort katetern.
- Anslut kateteradaptorns Luer-lock-ände till sprutan som innehåller ADSTILADRIN och för in kateteradaptorns avsmalnande ände i kateterens trattöppning.
- Instillera långsamt 75 ml ADSTILADRIN i urinblåsan genom katetern och säkerställ att hela volymen administreras.
- Efter instillation ska katetern tas bort.
- ADSTILADRIN ska hållas kvar i urinblåsan i en timme. Under den en timme långa kvarhållningsperioden ska patienten växla mellan vänster sidoläge, höger sidoläge, ryggläge och magläge för att maximera exponeringen av urinblåsans yta. Om patienten får blåskramper eller förtidig blåstömning under kvarhållningsperioden, kan ompositioneringen av patienten anpassas eller avbrytas.
- Töm ut ADSTILADRIN ur urinblåsan som en del av den rutinmässiga tömningen av urinblåsan; alternativt kan patienten urinera och tömma urinblåsan helt efter att en timme har passerat.
- Kastad urin ska desinficeras i 15 minuter med 5 dl virusdödande medel innan den spolras ner i toaletten. Detta ska göras under de två första dagarna efter varje behandling.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för nadofaragen-firadenovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, ska undvikas.

- Vid oavsiktlig exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten i minst 15 minuter.
- Vid oavsiktlig exponering av ögonen måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten i minst 15 minuter.
- Vid oavsiktligt intag, skölj omedelbart munnen och drick mycket vatten.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och engångsmaterial som har kommit i kontakt med ADSTILADRIN ska placeras i behållare för biologiskt riskmaterial för destruktion. Utrustning som inte är för engångsbruk måste dekontamineras enligt anläggningens rutiner för biologiskt riskmaterial.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.