

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat til intravesikal suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas (0,4 ml) indeholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept er et kompleks bestående af to nogapendekin alfa bundet til inbakicept, der er fremstillet i cellelinjer fra æggestokke fra kinesiske hamstere (CHO-K1) ved hjælp af rekombinant teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til intravesikal suspension

Nogapendekin alfa inbakicept er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til gullig opløsning med en pH på 7,4.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ANKTIVA i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) er indiceret til behandling af voksne patienter med BCG-ikkereagerende ikke-muskelinvasiv blærekræft (NMIBC) med karcinom in situ (CIS) med eller uden papillære tumorer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Induktionsbehandling

ANKTIVA anbefales ved en dosis på 400 mikrogram, der administreres intravesikalt som en blanding med BCG ved en anbefalet dosis på 50 ml én gang ugentligt i 6 uger. Endnu et induktionsforløb (reinduktion) kan administreres i tilfælde af rest-CIS +/- high-grade Ta ved den første vurdering efter induktion (i uge 12) (se pkt. 4.4 vedrørende genovervejelse af cystektomi hos patienter med restsygdom). Se pkt. 5.1 for farmakodynamiske egenskaber.

Vedligeholdelsesbehandling

Efter induktionsbehandling med BCG og ANKTIVA anbefales fortsat behandling hos patienter med fravær af sygdom eller low-grade Ta ved en dosis på 400 mikrogram administreret intravesikalt med BCG én gang ugentligt i tre uger i træk i måned 4, 7, 10, 13 og 19 (i alt 15 doser).

Forekomst af low-grade Ta vil gøre det nødvendigt at foretage en transuretral resektion af blæretumoren (TURBT) før instillation. Behandlingen kan om nødvendigt udskydes i op til 28 dage

efter TURBT-proceduren. Hos patienter med en igangværende fuldstændig respons defineret som negative resultater ved cystoskopi (med TURBT/biopsi hvis relevant) og urincytologi i måned 25 og senere kan vedligeholdelsesinstillation med ANKTIVA og BCG administreres én gang ugentligt i 3 uger i træk i måned 25, 31 og 37, dvs. maksimalt 9 yderligere instillationer. Vurdering af tumorstatus bør udføres hver 3. måned i op til 24 måneder. Vurdering af igangværende respons efter måned 24 foretages i overensstemmelse med lokale standarder.

Den anbefalede varighed af behandlingen er indtil sygdomspersistens efter det sidste induktionsforløb (det indledende induktionsforløb eller, hvis relevant, reinduktionsforløbet), sygdomsrecidiv eller sygdomsprogression (nyt CIS og/eller T1-sygdom eller derover), uacceptabel toksicitet eller en maksimal behandlingsvarighed på 37 måneder.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos den ældre population.

Nedsat lever- og/eller nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Behandling med ANKTIVA er ikke relevant hos den pædiatriske population (børn i alderen 0 til under 18 år) i indikationen BCG-ikkereagerende NMIBC med CIS med eller uden papillære tumorer.

Administration

Til intravesikal anvendelse.

Må ikke rystes.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før intravesikal administration, se pkt. 6.6.

ANKTIVA administreres intravesikalt sammen med BCG i blæren via et kateter. Forbind et kateter til suspensionsbeholderen direkte eller ved hjælp af en 50 ml sprøjte, der er forbundet med en kanyle/konnektor af passende størrelse; træk 50 ml ANKTIVA med BCG-blanding op, og tilslut til et urinkateter. Inddryp blandingen gennem urinkateteret i blæren.

Når instillationen er afsluttet, fjernes kateteret. Blandingen af ANKTIVA og BCG bør forblive i blæren i 2 timer, som derefter tømmes. Patienter, der ikke kan holde på suspensionen i 2 timer, bør få lov til at lade vandet tidligere, hvis det er nødvendigt. Doseringen bør ikke gentages, hvis patienten lader vandet, før der er gået 2 timer.

Se produktresuméet for BCG for oplysninger om fastholdelse i blæren og positionering af patienten under instillationen i blæren.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Kun til intravesikal anvendelse. ANKTIVA må IKKE administreres subkutant, intravenøst eller intramuskulært.

Svære systemiske BCG-infektioner/-reaktioner

Risikoen for svære systemiske BCG-infektioner, der nødvendiggør antituberkulose-behandling, bør overvejes før påbegyndelse af BCG-behandlingen. Se produktresuméet for den specifikke BCG, der anvendes.

Risiko for progression til muskelinvasiv og metastatisk blærekræft i forbindelse med udskydelse af cystektomi

Udskydelse af cystektomi hos patienter med BCG-ikkereagerende NMIBC med eller uden CIS +/- papillære tumorer, der er blevet behandlet med ANKTIVA plus BCG, kan medføre udvikling af muskelinvasiv eller metastatisk blærekræft.

Af de 100 evaluerbare patienter med BCG-ikkereagerende CIS, som blev behandlet med ANKTIVA plus BCG i QUILT-3.032, udviklede sygdommen sig hos 10 % af deltagerne (n = 10; 95 %-KI: 4,9-17,6 %) til muskelinvasiv blærekræft (T2 eller derover), herunder 2 tilfælde i behandlingsperioden. Blandt disse 10 patienter opnåede 3 fuldstændig respons (CR) inden progression (behandlingsperiode 16,1-108,0 uger), mens 7 ikke opnåede fuldstændig respons (behandlingsperiode 5,3-24,1 uger). 4 ud af disse 7 deltagere uden fuldstændig respons fik en reinduktionsbehandling. 4 patienter fik konstateret sygdomsprogression på tidspunktet for cystektomi. Den mediane tid mellem bestemmelse af persistent eller recidiverende CIS og progression til muskelinvasiv sygdom var 224 dage (interval: 0-854). Blandt alle forsøgsdeltagere i QUILT-3.032 med op til 63,5 måneders opfølgning havde 5 % af deltagerne udviklet metastatisk sygdom i måned 24 (ingen i måned 12). Progression til muskelinvasiv eller metastatisk sygdom sås hos 5 ud af 70 patienter, der ikke havde fået reinduktion, og hos 5 ud af 30, der fik reinduktion. Blandt de patienter, der fik reinduktion (n = 30, 30 %), var raten af fuldstændig respons 50 % (95 %-KI: 31,3-68,7), og varigheden af fuldstændig respons var 12,0 måneder (95 %-KI: 3,9-21,5). I delgruppen af patienter, der ikke havde behov for reinduktion (n = 70), var raten af fuldstændig respons 80 % (95 %-KI: 68,7-88,6), og varigheden af respons var 28,7 måneder (95 %-KI: 20,7-ikke nået).

Hvis patienter med CIS, der er medicinsk egnede til cystektomi, ikke har opnået fuldstændig behandlingsrespons (fravær af sygdom eller low-grade Ta) efter et induktionsforløb med ANKTIVA i kombination med BCG ved vurderingen efter 12 uger, bør cystektomi genovervejes som alternativ til reinduktion (se pkt. 4.2). Risikoen for at udvikle muskelinvasiv eller metastatisk blærekræft øges, jo længere tid cystektomien udskydes ved forekomst af persistent CIS.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der kan blive gravide/prævention

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 1 uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af behandlingen hos gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med ANKTIVA; i murine modeller for graviditet øger IL-15-signalvejen imidlertid niveauet af naturlige dræberceller i livmoderen, hvorved der dannes interferon-gamma (IFN- γ). Dette forstyrrer den maternelle tolerance over for fosteret og medfører en stigning i embryo-føtale tab (se pkt. 5.3). Disse resultater indikerer en potentiel risiko. Lægemidlet bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA), da den systemiske eksponering (se pkt. 5.2) efter intravesikal administration er ubetydelig (under kvantificeringsgrænsen). Der foreligger ingen data for forekomst af nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) i human mælk eller for indvirkningen på det ammede barn eller mælkeproduktionen. Behandlingen kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om behandlingens indvirkning på fertilitet. Der forventes ingen indvirkning på fertilitet, da den systemiske eksponering for nogapendekin alfa inbakicept efter intravesikal administration er under kvantificeringsgrænsen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Behandlingen påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger i QUILT-3.032 var: dysuri (35 %), hæmaturi (35 %), pollakisuri (32 %), urinvejsinfektion (24 %), vandladningstrang (22 %), træthed (20 %), kulderystelser (13 %), smerter i bevægeapparatet (11 %) og feber (10 %). De angivne hyppigheder af bivirkninger kan muligvis ikke fuldt ud tilskrives lægemidlet alene, men kan omfatte bidrag fra den underliggende sygdom eller andre lægemidler, der bruges i kombination.

Mere end én patient oplevede følgende bivirkninger af grad ≥ 3 : urinvejsinfektion (4 patienter, 2 %), bakteræmi (2 patienter, 1 %), sepsis (2 patienter, 1 %), hæmaturi (5 patienter, 3 %), smerter i bevægeapparatet (2 patienter, 1 %) og myalgi (2 patienter, 1 %).

Mere end én patient oplevede følgende alvorlige bivirkninger: urinvejsinfektion (3 patienter, 2 %), bakteræmi (2 patienter, 1 %) og hæmaturi (5 patienter, 3 %).

Oversigt over bivirkninger

I tabel 1 ses bivirkningerne i et klinisk studie (n = 180), hvor ANKTIVA plus BCG blev administreret hos forsøgsparticipantene i alderen 46-93 år.

Hyppigheden af bivirkninger er angivet i henhold til følgende kriterier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opstillet efter MedDRAs systemorganklasser og efter hyppighed.

Tabel 1: Bivirkninger ved ANKTIVA plus BCG

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Urinvejsinfektion
	Almindelig	Blærebetændelse Bakteriuri ^a Bakteriæmi Sepsis
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi ^b Leukocytose Lymfadenopati
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit Dehydrering
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré Kvalme Mavesmerter ^c Forstoppelse Opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig	Nattesved Pruritus Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerter i bevægeapparatet ^d
	Almindelig	Myalgi ^e Ledsmerter Muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Arthritis
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Hæmaturi ^f Dysuri Pollakisuri Vandladningstrang
	Almindelig	Spasmer i blæren Ikkeinfektøs blærebetændelse Nykturi Urininkontinens Smerter i urinvejene ^g Urinretention Blæresmerter ^h Urgeinkontinens Symptomer i de nedre urinveje Vandladningsproblemer Nedsat urinflow

		Leukocyturi ⁱ
	Ikke almindelig	Unormale urinprøver Polyuri Nedsat glomerulær filtrationshastighed Forhøjet urinstof i blodet
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Smerter i kønsdelene ^j Prostatitis Godartet prostatahyperplasi
	Ikke almindelig	Udflåd fra penis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed Kulderystelser Fever
	Almindelig	Influenzalignende sygdom Brystsmerter
	Ikke almindelig	Smerter ved instillationsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet Kræftceller i urinen
^a omfatter bakteriuri, asymptomatisk bakteriuri og positiv bakterietest ^b omfatter anæmi og makrocystisk anæmi ^c omfatter mavesmerter, smerter i den nedre maveregion og smerter over skambenet ^d omfatter smerter i bevægeapparatet, rygsmerter, sidesmerter og smerter i arme og ben ^e omfatter myalgi og smerter ^f omfatter hæmaturi, hæmoragisk cystitis og urin i blodet ^g omfatter smerter i urinvejene og ubehag i urinvejene ^h omfatter blæresmerter, blæreubehag og blæreirritation ⁱ omfatter leukocyturi og hvide blodlegemer i urinen ^j omfatter smerter i penis, brændende fornemmelse i penis, brændende fornemmelse i kønslæber og skede		

Immunrelaterede bivirkninger

I betragtning af nogapendekin alfa inbakiceps immunaktiverende mekanisme kan immunrelaterede toksiciteter ikke udelukkes, selvom systemisk eksponering efter intravesikal administration er under kvantificeringsgrænsen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data, der indikerer, at en overdosis kan medføre andre symptomer end de bivirkninger, der er beskrevet ovenfor. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Interleukiner, ATC-kode: L03AC03

Virkningsmekanisme

Nogapendekin alfa inbakicept er en IL-15-receptoragonist. IL-15 signalerer gennem en heterotrimerisk receptor, der består af den almindelige gammakæde (γ)-underenhed, betakæde (β c)-underenheden og den IL-15-specifikke alfa-underenhed (IL-15-receptor- α). IL-15 transpræsenteres af IL-15-receptor- α for den delte IL-2/IL-15-receptor (β c og γ c) på overfladen af CD4+- og CD8+-T-celler og NK-celler.

Bindingen af nogapendekin alfa inbakicept til dens receptor medfører formering af NK-, CD4+-, CD8+- og hukommelses-T-celler uden formering af immunsupprimerende Treg-celler.

Farmakodynamisk virkning

Immunogenicitet

I QUILT-2.005 fase 2b-studiet havde 5 % af forsøgspatienterne behandlingsrelaterede anti-drug-antistoffer. I QUILT-3.032-studiet havde 3 % af forsøgspatienterne behandlingsrelaterede anti-drug-antistoffer.

Der sås ingen evidens for indvirkning af anti-drug-antistoffer på farmakokinetik, virkning og sikkerhed. Dataene er dog begrænsede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandlingens virkning blev undersøgt i QUILT-3.032, der er et åbent enkeltgruppe-studie på flere forsøgscentre med 100 voksne patienter med BCG-ikkereagerende højrisiko-NMIBC med CIS med eller uden Ta/T1-papillær sygdom efter transuretral resektion.

BCG-ikkereagerende højrisiko-NMIBC med CIS blev defineret som persistent eller recidiverende CIS alene eller med Ta/T1-sygdom inden for 12 måneder efter afslutning af passende BCG-behandling. Passende BCG-behandling blev defineret som administration af mindst 5-6 doser i et indledende induktionsforløb plus enten mindst 2-3 doser ved vedligeholdelsesbehandling eller mindst 2-6 doser i et reinduktionsforløb. Før behandling havde alle patienter med Ta- eller T1-sygdom gennemgået transuretral resektion af blæretumoren (TURBT) for at fjerne al resektabel sygdom. Residual CIS, der ikke egnede sig til fuld resektion, fulguration eller kauterisering, var tilladt. Studiet omfattede ikke patienter med tidligere eller tegn på muskelinvasiv (dvs. T2, T3 eller T4), lokalt fremskreden, metastatisk og/eller ekstravesikal blærekræft (dvs. i urinrør, urinlederen eller nyrebækkenet) og immunsvækkede patienter med igangværende kronisk systemisk steroidbehandling (> 10 mg oral prednison dagligt eller tilsvarende).

Patienterne fik 400 mikrogram ANKTIVA plus BCG ugentligt i 6 uger i træk i induktionsbehandlingsperioden og derefter én gang ugentligt hver 3. uge i måned 4, 7, 10, 13 og 19 (i alt 15 doser) for patienter med fravær af sygdom eller low-grade Ta-sygdom. Forekomst af low-grade Ta-sygdom nødvendiggjorde en TURBT-procedure før instillation. Det var tilladt at udskyde behandlingen i op til 28 dage efter TURBT/biopsi (hvis nødvendigt). Patienter med persistent CIS eller high-grade Ta-sygdom efter 3 måneder var egnede til at gennemgå et reinduktionsforløb. Patienter med en igangværende fuldstændig respons defineret som negative resultater ved cystoskopi (med TURBT/biopsi hvis relevant) og urincytologi i måned 25 var egnede til at få yderligere instillationer én gang om ugen 3 uger i træk i måned 25, 31 og 37 (maksimalt 9 yderligere instillationer). Vurderingen af tumorstatus blev foretaget hver 3. måned i op til to år. Vurderingen af igangværende respons efter måned 24 blev udført i overensstemmelse med lokale standarder. Vilkårige eller cystoskopi-vejledte biopsier var påkrævet i løbet af de første 6 måneder efter behandlingsstart for at bekræfte fuldstændig respons.

Det primære effektmål var fuldstændig respons når som helst ved lokal patologisk gennemgang og varighed af respons. Fuldstændig respons var defineret som:

- a. negativ cystoskopi og negativ (herunder atypisk) urincytologi eller

- b. positiv cystoskopi med biopsi-påvist godartet eller low-grade Ta-NMIBC og negativ cytologi eller
- c. negativ cystoskopi med malign urincytologi, hvis begge følgende kriterier er opfyldt: i) kræft er påvist i de øvre urinveje eller prostatisk urethra, og ii) vilkårlige blærebiopsier er negative.
- d. Et besøg, hvor der ses en negativ cystoskopi med en eller flere manglende, mistænkelige eller maligne urincytologier i træk, og hvor den efterfølgende urincytologi er negativ eller atypisk og cystoskopian normal (eller biopsien negativ, hvis cystoskopian er mistænkelig eller unormal), anses som fuldstændig respons.

Den mediane alder for patienterne var 73 år (interval: 50-91 år), 87 % var mænd, etnicitetsfordelingen var hvide (90 %), sorte (7 %), asiater (1 %), indfødte amerikanere eller indfødte fra Alaska (1 %) eller ukendt etnicitet (1 %), og patienterne havde en baseline ECOG-performancestatus på 0 (83 %) eller 1 (17 %). Der blev ikke registreret oplysninger om rygerstatus i QUILT-3.032. Ud af det samlede antal patienter i de kliniske studier af ANKTIVA til behandling af BCG-ikkereagerende NMIBC var 84 % af patienterne 65 år eller derover, og 40 % var 75 år eller derover.

Tumorkarakteristika ved indtrædelse i studiet var CIS uden Ta/T1-papillær sygdom (74 %), CIS med Ta-papillær sygdom (17 %) eller CIS med T1 +/- Ta-papillær sygdom (9 %). Sygdomsstatus for højrisiko-NMIBC ved baseline var 44 % refraktær og 56 % recidiveret. Det mediane antal tidligere BCG-doser var 12 doser (interval: 5-48 doser); 13 % havde fået tidligere delvis BCG-dosering. Billedmodaliteten ved baseline-cystoskopi var kun hvidt lys (63 %), hvidt og blå lys (28 %), smal bølgelængde (6 %) og ukendt (3 %).

Den mediane opfølgingsvarighed var 25,68 måneder. Effektræsultaterne er opsummeret i tabel 2. 30 procent (n = 30) af patienterne gennemgik et reinduktionsforløb.

Tabel 2: Effektræsultater i QUILT-3.032

	ANKTIVA plus BCG (n = 100)
Fuldstændig respons-rate (95 %-KI)	71 % (61-80)
Median varighed af fuldstændig respons (DoR) (n = 71)	26,6 måneder (13,0-49,9)
Interval i måneder ^a	0,0-54+ måneder
Rate for fuldstændig respons hos respondenter i måned 12 og 24	
% (n) med fuldstændig respons i måned 12	66 % (47/71)
% (n) med fuldstændig respons i måned 24	42 % (30/71)

+ Angiver igangværende respons

a Baseret på 71 patienter, der opnåede fuldstændig respons når som helst; angiver perioden fra det tidspunkt, hvor fuldstændig respons blev opnået.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ANKTIVA i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af blærekræft. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Systemisk eksponering for nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) var mindre end 100 pg/ml ved den godkendte anbefalede dosis hos alle patienter. Dette var under den nedre grænse for kvantificering hos alle patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet ved intravenøs eller subkutan administration, da den kliniske systemiske eksponering for nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) efter intravesikal administration er ubetydelig.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med ANKTIVA hos dyr. IL-15-signalvejen menes at være involveret i fastholdelse af tolerance over for fosteret under graviditet. Det er påvist, at en sekundær signalmekanisme for IL-15 i murine modeller for graviditet øger niveauet af naturlige dræberceller i livmoderen. Derved dannes interferon-gamma (IFN- γ), som forstyrrer den materielle tolerance over for fosteret og påviseligt medfører en stigning i embryo-føtale tab.

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier hos dyr med nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). I toksikologistudier af 13 ugers varighed hos rotter og af 1 måneds varighed hos aber med gentagen dosering sås ingen bemærkelsesværdige effekter i han- og hundyr forplantningsorganer. Aberne var dog ikke seksuelt modne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumfosfat
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet for blanding af ANKTIVA med:

- OncoTICE er påvist i op til 2 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.
- BCG-medac er påvist i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.

ANKTIVA er kun undersøgt med OncoTICE og BCG-medac.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,4 ml opløsning i et hætteglas af glas med en serumprop (chlorbutylelastomer med Flurotec B2-40-overtræk) og en aluminiumslegeret forsegling indeholdende en gul afrivelig hætte af plast (polypropylen).

Pakningsstørrelse: 1 enkeltdosis-hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration, når opløsning og beholder giver mulighed for det. Bortskaf hætteglasset, hvis der er synlige partikler.

Forbered en suspension af BCG i overensstemmelse med instruktionerne i produktresuméet for det pågældende BCG-produkt. Kun OncoTICE og BCG-medac må anvendes.

Tag et hætteglas med ANKTIVA (må ikke rystes), fjern den afrivelige hætte, og desinficér proppen. Træk 0,4 ml ANKTIVA op ved hjælp af en steril kanyler og sprøjte (1-3 ml). Ved hjælp af ren teknik skal du straks tilsætte ANKTIVA til natriumkloridopløsningen, der indeholder BCG-suspensionen, under anvendelse af passende konnektorer og/eller septum (hvis relevant), afhængigt af den saltvandsopløsning, der bruges til BCG-suspensionen. Bland suspensionen forsigtigt.

Eventuelt spildt ANKTIVA plus BCG-blanding bør tørres op ved at dække området med papirservietter, der er vædet i tuberkulocid-desinfektionsmiddel i mindst 10 minutter. Ubrugt ANKTIVA plus BCG-blanding og alt udstyr, materialer og beholdere, der har været i kontakt med blandingen, bør håndteres og bortskaffes som farligt biologisk affald.

Utsigtet eksponering for ANKTIVA plus BCG-blanding kan ske gennem selv-inokulering, ved hudeksponering gennem et åbent sår eller ved indtagelse af ANKTIVA plus BCG. Eksponering bør ikke forårsage betydelige helbredsmæssige hændelser hos raske personer. I tilfælde af mistanke om utilsigtet selv-inokulering er det tilrådeligt at foretage en PPD-hudtest på tidspunktet for uheldet og seks uger senere for at detektere eventuel hudtest-konvertering.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

De gængse forholdsregler i forhold til personlige værnemidler er de samme som for BCG. Der er ikke behov for forholdsregler i forhold til ANKTIVA ud over dem for BCG.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ImmunityBio Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2, Irland, D02 A342

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2002/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i artikel 9 i forordning (EF) nr. 507/2006, og i overensstemmelse hermed skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved nogapendekin alfa inbakicept i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) til behandling af voksne patienter med BCG-ikkereagerende ikke-muskelinvasiv blærekræft (NMIBC) med karcinom in situ (CIS) med eller uden papillære tumorer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af det igangværende åbne, randomiserede QUILT-2.005-forsøg i fase 2b til vurdering af virkningen og sikkerheden ved intravesikal BCG i kombination med nogapendekin alfa inbakicept vs. BCG alene hos patienter med BCG-naiv NMIBC.	30. juni 2027
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved nogapendekin alfa inbakicept i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) til behandling af voksne patienter med BCG-ikkereagerende ikke-muskelinvasiv blærekræft (NMIBC) med karcinom in situ (CIS) med eller uden papillære tumorer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater, der omfatter den 5-årige opfølgingsperiode for patienter i det igangværende åbne QUILT-3.032-enkelgruppeforsøg i fase II/III.	31. december 2029

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat til intravesikal suspension
nogapendekin alfa inbakicept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas (0,4 ml) indeholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumfosfat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til intravesikal suspension
1 enkeltdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravesikal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende holdbarheden af det rekonstituerede lægemiddel.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ImmunityBio Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2, Irland, D02 A342

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2002/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ANKTIVA 400 mikrog koncentrat til intravesikal suspension
nogapendekin alfa inbakicept
Til intravesikal anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,4 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat til intravesikal suspension nogapendekin alfa inbakicept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få ANKTIVA
3. Sådan får du ANKTIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ANKTIVA indeholder det aktive stof nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA anvendes hos voksne til behandling af en type blærekræft, der ikke har spredt sig uden for blæren. Det anvendes hos voksne, der ikke har reageret på behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA anvendes sammen med BCG, og begge gives gennem urinrøret ind i blæren. Der er flere oplysninger om BCG i indlægssedlen for den BCG-medicin, som du får.

Sådan virker ANKTIVA

Det aktive stof i ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, virker ved at binde til et protein i immunsystemet, der kaldes interleukin-15 (IL-15)-receptor. Dette aktiverer celler i immunsystemet, der finder og ødelægger kræftceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at få ANKTIVA

Du må ikke få ANKTIVA

- hvis du er allergisk over for nogapendekin alfa inbakicept eller et af de øvrige indholdsstoffer i ANKTIVA (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er risiko for, at din kræft kan forværres, hvis kirurgisk fjernelse af dele af eller hele blæren udskydes efter behandling med dette lægemiddel.

Børn og unge

ANKTIVAs sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Du må ikke få dette lægemiddel, hvis du er under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med ANKTIVA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at tage eller bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og prævention

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Behandling med ANKTIVA frarådes under graviditet, da vi ikke ved, om dette lægemiddel kan skade fosteret.

Amning

ANKTIVA kan anvendes under amning.

Prævention

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention under behandlingen med ANKTIVA og i en uge efter den sidste dosis. Lægen vil rådgive dig om passende præventionsmetoder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Behandling med ANKTIVA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ANKTIVA indeholder kalium og natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du ANKTIVA

ANKTIVA vil blive givet til dig af en kvalificeret sundhedsperson.

Den anbefalede dosis ANKTIVA er 400 mikrogram. Lægemidlet gives sammen med BCG.

Indgivelse

Du må ikke drikke i 4 timer, før du får behandlingen. ANKTIVA gives sammen med BCG som en intravesikal inddrypning, dvs. det gives som et flydende lægemiddel direkte i blæren via en tynd, fleksibel slange (kateter), der anlægges i urinrøret (det rør, hvorigennem urinen forlader kroppen fra blæren). Når inddrypningen af ANKTIVA plus BCG er afsluttet, fjernes kateteret fra urinrøret.

Du skal vente med at lade vandet til 2 timer, efter at du har fået lægemidlet. Hvis du ikke kan holde blandingen i dig i 2 timer, vil du få lov til at tømme blæren tidligere, uden at inddrypningen skal gentages.

Behandlingsvarighed

Induktionsbehandling

- Du vil få en dosis ANKTIVA plus BCG én gang om ugen i 6 uger. Dette kaldes induktionsbehandling.

Hvis den første runde induktionsbehandling ikke virker fuldt ud efter 3 måneder, kan du måske gennemgå et reinduktionsforløb med ANKTIVA plus BCG én gang om ugen i yderligere 6 uger.

Vedligeholdelsesbehandling

- Hvis induktionsbehandlingen er vellykket, vil du få en dosis ANKTIVA plus BCG én gang om ugen i 3 uger i måned 4, 7, 10, 13 og 19. Det vil sige i alt 15 vedligeholdelsesdoser.
- Hvis der ikke er tegn på kræft i måned 25 eller senere, kan du få ANKTIVA med BCG én gang om ugen i 3 uger i måned 25, 31 og 37. Der kan højst gives yderligere 9 doser. Din tumors respons på behandlingen vil blive vurderet mindst hver 3. måned i op til 24 måneder.
- Lægen kan anbefale, at du stopper med at få ANKTIVA plus BCG i følgende situationer:
 - o hvis sygdommen fortsat er til stede efter reinduktionsbehandlingen
 - o hvis sygdommen kommer tilbage eller forværres
 - o hvis du oplever alvorlige bivirkninger
 - o hvis du har været i behandling i 37 måneder.

Hvis du holder op med at få ANKTIVA

Du må ikke holde op med at få behandlingen med dette lægemiddel uden at tale med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er set hos patienter, der har fået ANKTIVA sammen med BCG:

Irritation i blæren (f.eks. brændende fornemmelse eller ubehag) kan forekomme under behandlingen, mens lægemidlet er i din blære, eller efter du har ladet vandet. Urinen kan også indeholde blod i op til 24 timer efter behandlingen. Disse symptomer er typisk milde og forbigående. **Fortæl det straks til din læge eller sygeplejersken, hvis dine symptomer er alvorlige eller varer i lang tid.**

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Smerter eller ubehag ved vandladning (dysuri)
- Hyppige, små vandladninger (pollakisuri)
- Blod i urinen (hæmaturi) og blærebetændelse med blødning (hæmoragisk cystitis)
- Pludselig vandladningstrang
- Træthed
- Urinvejsinfektion
- Kulderystelser
- Feber
- Smerter i bevægeapparatet, ryggen, siden af kroppen og i arme og ben

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Pludselige blærespasmer, vanskeligheder med at tømme blæren, vandladningsproblemer, hyppig vandladning om natten (nykturi), symptomer i de nedre urinveje, nedsat urinflow, manglende evne til at styre vandladningen (urininkontinens), blærebetændelse, blærebetændelse, der ikke skyldes infektioner (noninfektøs cystitis), smerter i urinvejene, ubehag i urinvejene, smerter i blæren, blæreubehag, blæreirritation, akut og ukontrolleret trang til at tisse (urgeinkontinens), hvide blodlegemer i urinen (leukocyturi), kræftceller i urinen.
- Åndenød eller vejrtrækningsbesvær (dyspnø), brystsmerter
- Hævede lymfeknuder (lymfadenopati)
- Kvalme
- Nattesved
- Diarré
- Hovedpine
- Nedsat appetit

- Hudkløe (pruritus)
- Udslæt
- Muskelsvaghed
- Penissmerter, brændende fornemmelse i penis, betændelse i prostatakirtlen (prostatitis), forstørret prostatakirtel, der ikke skyldes kræft (godartet forstørret blærehalskirtel), brændende fornemmelse i kønslæber og skede.
- Dehydrering
- Opkastning
- Influenzalignende sygdom
- Bakterier i urinen uden symptomer (asymptomatisk bakteriuri) og positiv bakterietest i urin (bakteriuri)
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi), lavt antal røde blodlegemer forårsaget af usædvanligt store røde blodlegemer (makrocytisk anæmi), forhøjet kreatinin i blodet (ses i blodprøver), forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet (leukocytose), bakterier i blodet (bakteriæmi)
- Svimmelhed
- Forstoppelse
- Muskelsmerter/-ømhed og smerter (myalgi), mavesmerter, smerter i den nedre maveregion og smerter lige over skambenet (suprapubiske smerter)
- Ledsmerter (artralgi)
- Infektion i hele kroppen (sepsis)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Nedsat nyrefiltrering (nedsat glomerulær filtrationshastighed)
- Unormale urinprøver
- Forhøjet niveau af affaldsstoffer i blodet (forhøjet urinstof i blodet)
- Hyppig vandladning (polyuri)
- Udflåd fra penis
- Ledsmerter (arthritis)
- Ømhed ved behandlingsstedet (smerter ved instillationsstedet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til [Lægemiddelstyrelsen](#) via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

ANKTIVA vil blive opbevaret på hospitalet eller klinikken. Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ANKTIVA indeholder

- Aktivt stof: nogapendekin alfa inbakicept. Et hætteglas med 0,4 ml indeholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumfosfat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid. Se pkt. 2 "ANKTIVA indeholder kalium og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en klar til let uigennemsigtig og farveløs til gullig opløsning.

Lægemidlet fås i en æske med 1 enkeltdosis-hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ImmunityBio Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2, Irland, D02 A342

Fremstiller

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:Administration af lægemidlet

ANKTIVA anbefales ved en dosis på 400 mikrogram, der administreres intravesikalt som en blanding med BCG ved en anbefalet dosis på 50 ml i blæren via et kateter. Når instillationen er afsluttet, fjernes kateteret. Blandingen af ANKTIVA og BCG bør forblive i blæren i 2 timer, som derefter tømmes. Patienter, der ikke kan holde på suspensionen i 2 timer, bør få lov til at lade vandet tidligere, hvis det er nødvendigt. Gentag ikke doseringen, hvis patienten lader vandet inden for 2 timer.

Se produktresuméet for BCG for oplysninger om fastholdelse i blæren og positionering af patienten under instillationen i blæren.

Brugsstabilitet

Kemisk og fysisk brugsstabilitet for blanding af ANKTIVA med:

- OncoTICE er påvist i op til 2 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.
- BCG-medac er påvist i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.

ANKTIVA er kun undersøgt med OncoTICE og BCG-medac.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens ansvar.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration, når opløsning og beholder giver mulighed for det. Bortskaf hætteglasset, hvis der er synlige partikler.

Forbered en suspension af BCG i overensstemmelse med instruktionerne i produktresuméet for det pågældende BCG-produkt. Kun OncoTICE og BCG-medac må anvendes.

Tag et hætteglas med ANKTIVA (må ikke rystes), fjern den afrivelige hætte, og desinficér proppen. Træk 0,4 ml ANKTIVA op ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte (1-3 ml). Ved hjælp af ren teknik skal du straks tilsætte ANKTIVA til natriumkloridopløsningen, der indeholder BCG-suspensionen, under anvendelse af passende konnektorer og/eller septum (hvis relevant), afhængigt af den saltvandsopløsning, der bruges til BCG-suspensionen. Bland suspensionen forsigtigt.

Eventuelt spildt ANKTIVA plus BCG-blanding bør tørres op ved at dække området med papirservietter, der er vædet i tuberkulocid-desinfektionsmiddel i mindst 10 minutter. Ubrugt ANKTIVA plus BCG-blanding og alt udstyr, materialer og beholdere, der har været i kontakt med blandingen, bør håndteres og bortskaffes som farligt biologisk affald.

Utilsigtet eksponering for ANKTIVA plus BCG-blanding kan ske gennem selv-inokulering, ved hudeksponering gennem et åbent sår eller ved indtagelse af ANKTIVA plus BCG. Eksponering bør ikke forårsage betydelige helbredsmæssige hændelser hos raske personer. I tilfælde af mistanke om utilsigtet selv-inokulering er det tilrådeligt at foretage en PPD-hudtest på tidspunktet for uheldet og seks uger senere for at detektere eventuel hudtest-konvertering.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

De gængse forholdsregler i forhold til personlige værnemidler er de samme som for BCG. Der er ikke behov for forholdsregler i forhold til ANKTIVA ud over dem for BCG.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.