

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANKTIVA 400 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer intravesikalen Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche (0,4 ml) enthält 400 Mikrogramm Nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept ist ein Komplex aus zwei Nogapendekin alfa, die an Inbakicept gebunden sind, und wird mittels rekombinanter Technologie in einer Zelllinie aus Ovarien des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer intravesikalen Suspension

Nogapendekin alfa inbakicept ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ANKTIVA wird in Kombination mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BCG-unresponsivem nichtmuskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumoren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Induktionstherapie

ANKTIVA wird in einer Dosierung von 400 Mikrogramm empfohlen; die Verabreichung erfolgt intravesikal als Mischung mit BCG in einem Gesamtvolumen von 50 ml einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Wochen. Ein zweiter Induktionszyklus (Re-Induktion) kann verabreicht werden, wenn bei der ersten Beurteilung nach der Induktion (in Woche 12) noch Überreste des CIS mit oder ohne hochgradige Ta-Erkrankung vorhanden sind (siehe Abschnitt 4.4. zur erneuten Erwägung einer Zystektomie bei Patienten mit Resterkrankung). Pharmakodynamische Eigenschaften siehe Abschnitt 5.1.

Erhaltungstherapie

Nach der Induktionstherapie mit BCG und ANKTIVA wird für Patienten ohne Ta-Erkrankung oder mit niedriggradiger Ta-Erkrankung eine Fortsetzung der Behandlung mit einer Dosis von 400 Mikrogramm empfohlen, die mit BCG in Monat 4, 7, 10, 13 und 19 einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Wochen intravesikal verabreicht wird (insgesamt 15 Dosen).

Bei Vorliegen einer niedriggradigen Ta-Erkrankung ist vor der Instillation eine transurethrale Resektion des Blasen Tumors (TURBT) erforderlich. Nach einem TURBT-Eingriff kann die Behandlung bei Bedarf um bis zu 28 Tage verschoben werden. Bei Patienten mit anhaltendem vollständigem Ansprechen, definiert durch negative Befunde bei der Zystoskopie [ggf. einschließlich TURBT/Biopsien] und Urinzytologie ab Monat 25, können Erhaltungsinstitutionen mit ANKTIVA und BCG einmal wöchentlich über 3 aufeinanderfolgende Wochen in Monat 25, 31 und 37 für maximal 9 zusätzliche Institutionen durchgeführt werden. Über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten sollte alle 3 Monate der Tumorstatus kontrolliert werden. Ab Monat 24 erfolgt die Beurteilung des anhaltenden Ansprechens nach den örtlichen Vorgaben.

Die empfohlene Dauer der Behandlung erstreckt sich bis zum Nachweis einer persistierenden Erkrankung nach dem letzten Induktionszyklus (initiale oder ggf. zweite Induktion), bis zum Rezidiv oder zur Progression (neues CIS und/oder T1-Erkrankung oder höher), bis zu nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 37 Monaten.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Beeinträchtigung der Leber- und/oder Nierenfunktion

Für Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- und/oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des BCG-unresponsiven NMIBC mit CIS mit oder ohne papilläre Tumoren keinen relevanten Nutzen von ANKTIVA bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zur intravesikalen Anwendung.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der intravesikalen Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

ANKTIVA wird intravesikal mit BCG über einen Katheter in die Harnblase verabreicht. Verbinden Sie einen Katheter direkt mit dem Suspensionsbehälter oder über eine 50-ml-Spritze, die mit einer passend dimensionierten Nadel bzw. Verbindung versehen ist, entnehmen Sie die 50 ml ANKTIVA-BCG-Mischung und schließen Sie diese an einen Harnkatheter an. Instillieren Sie die Mischung über den Harnkatheter in die Harnblase.

Nach Abschluss der Instillation wird der Katheter entfernt. Die ANKTIVA-BCG-Mischung verbleibt 2 Stunden in der Blase und wird anschließend ausgeschieden. Patienten, die die Suspension nicht 2 Stunden lang halten können, sollten die Blase ggf. früher entleeren dürfen. Wenn der Patient die Blase vor Ablauf der 2 Stunden entleert, sollte die Dosierung nicht wiederholt werden.

Informationen zur Blasenretention und zur Patientenlagerung während der Blaseninstillation finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu BCG.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nur zur intravesikalen Anwendung. ANKTIVA darf NICHT subkutan, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Schwere systemische BCG-Infektionen/Reaktionen

Vor Einleitung der BCG-Therapie sollte die Möglichkeit schwerer systemischer BCG-Infektionen, die eine Tuberkulosetherapie erforderlich machen könnten, berücksichtigt werden. Beachten Sie hierzu die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweils verwendete BCG.

Risiko eines Fortschreitens zu muskelinvasivem und metastasiertem Blasenkrebs bei verzögerter Zystektomie

Eine Verzögerung der Zystektomie könnte bei Patienten mit BCG-unresponsivem NMIBC mit CIS (mit oder ohne papilläre Tumoren), die mit einer ANKTIVA-Therapie in Kombination mit BCG behandelt wurden, zur Entwicklung von muskelinvasivem oder metastasiertem Blasenkrebs führen.

Von den 100 auswertbaren Patienten mit BCG-unresponsivem CIS, die im Rahmen der Studie QUILT-3.032 mit ANKTIVA in Kombination mit BCG behandelt wurden, kam es bei 10 % (n = 10, 95%-KI 4,9–17,6 %) zu einem Fortschreiten der Erkrankung hin zu einem muskelinvasiven (T2 oder höher) Blasenkrebs – davon in 2 Fällen während des Behandlungszeitraums. Von diesen 10 Patienten hatten 3 vor dem Fortschreiten der Erkrankung ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht (Behandlungsdauer 16,1–108,0 Wochen), während 7 kein CR erreicht hatten (Behandlungsdauer 5,3–24,1 Wochen). Vier dieser 7 Teilnehmer ohne CR erhielten eine zweite Induktionstherapie (Re-Induktion). Bei 4 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Zystektomie ein Progress festgestellt. Die mediane Zeitspanne zwischen der Feststellung eines persistierenden oder rezidierten CIS und dem Fortschreiten zu einer muskelinvasiven Erkrankung betrug 224 Tage (Bereich: 0–854). In der Studie QUILT-3.032 entwickelten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 63,5 Monaten 5 % aller Teilnehmer innerhalb von 24 Monaten eine metastasierte Erkrankung (keine nach 12 Monaten). Zu einer Progression hin zu einer muskelinvasiven oder metastasierten Erkrankung kam es bei 5 von 70 Patienten (5/70), die keine Re-Induktion erhielten, und bei 5 von 30 Patienten (5/30), die einen zweiten Induktionszyklus erhielten (Re-Induktion).

Bei den Patienten, die eine Re-Induktion erhielten (n = 30, 30 %) betrug die CR-Rate 50 % (95%-KI: 31,3, 68,7) und die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOR) lag bei 12,0 Monaten (95%-KI: 3,9, 21,5). In der Subgruppe der Patienten, die keine Re-Induktionstherapie benötigten (n = 70), betrug die CR-Rate 80 % (95%-KI: 68,7, 88,6) und die DOR 28,7 Monate (95%-KI: 20,7, nicht erreicht).

Wenn Patienten mit CIS, die medizinisch für eine Zystektomie in Frage kommen, nach einem Induktionszyklus mit ANKTIVA in Kombination mit BCG bei der Beurteilung nach 12 Wochen kein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung erreichen (keine Erkrankung oder niedriggradige Ta-Erkrankung), sollte als Alternative zur Re-Induktion eine Zystektomie erneut in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2.). Das Risiko für die Entwicklung von muskelinvasivem oder metastasiertem Blasenkrebs steigt, je länger die Zystektomie bei Vorliegen eines persistierenden CIS hinausgezögert wird.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu eine Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung der Behandlung bei Schwangeren vor. Mit ANKTIVA wurden keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt; in murinen Schwangerschaftsmodellen erhöht der IL-15-Signalweg jedoch die natürlichen Killerzellen in der Gebärmutter, wodurch Interferon-gamma (IFN- γ) produziert wird. Dies stört die maternale Toleranz gegenüber dem Fötus und führt zu einer Zunahme von embryo-fetalen Verlusten (siehe Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird die Behandlung nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge auftreten, weil die systemische Exposition (siehe Abschnitt 5.2) der stillenden Frau gegenüber Nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) nach der intravesikalen Verabreichung vernachlässigbar ist (unter der Quantifizierungsgrenze). Es liegen keine Daten über das Vorkommen von Nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) in der Muttermilch, zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind oder zur Milchproduktion vor. Die Behandlung kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen der Behandlung auf die Fertilität vor. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf die Fertilität auftreten, weil die systemische Exposition gegenüber Nogapendekin alfa inbakicept nach der intravesikalen Verabreichung unter der Quantifizierungsgrenze liegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Studie QUILT-3.032 waren: Dysurie (35 %), Hämaturie (35 %), Pollakisurie (32 %), Harnwegsinfektion (24 %), Harndrang (22 %), Ermüdung (20 %), Schüttelfrost (13 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (11 %) und Fieber (10 %). Die angegebenen Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind möglicherweise nicht ausschließlich auf das Arzneimittel zurückzuführen, sondern können auch durch die Grunderkrankung oder andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel beeinflusst worden sein.

Bei mehr als einem Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 auf: Harnwegsinfektion (4 Patienten, 2 %), Bakteriämie (2 Patienten, 1 %), Sepsis (2 Patienten, 1 %), Hämaturie (5 Patienten, 3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (2 Patienten, 1 %) und Myalgie (2 Patienten, 1 %).

Bei mehr als einem Patienten traten die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auf: Harnwegsinfektion (3 Patienten, 2 %), Bakteriämie (2 Patienten, 1 %), Hämaturie (5 Patienten, 3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen in einer klinischen Studie (n = 180) aufgeführt, in der Teilnehmern (im Alter von 46 bis 93 Jahren) ANKTIVA in Kombination mit BCG verabreicht wurde.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde anhand der folgenden Kriterien bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter ANKTIVA in Kombination mit BCG

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
	Häufig	Zystitis, Bakteriurie ^a , Bakteriämie, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie ^b , Leukozytose, Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz ^c , Obstipation,

		Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Nachtschweiß, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^d
	Häufig	Myalgie ^e , Arthralgie, muskuläre Schwäche
	Gelegentlich	Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie ^f , Dysurie, Pollakisurie, Harndrang
	Häufig	Blasenspasmus, nichtinfektiöse Zystitis, Nykturie, Harninkontinenz, Schmerzen im Harnwegsbereich ^g , Harnretention, Blasenschmerzen ^h , Dranginkontinenz, Symptome der unteren Harnwege, Harnverhaltung, verminderter Harnfluss, Leukozyturie ⁱ
	Gelegentlich	Urinanomalie, Polyurie, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert Harnstoff im Blut erhöht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Schmerzen im Genitalbereich ^j , Prostatitis, gutartige Prostatahyperplasie
	Gelegentlich	Penisauffluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Fieber
	Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Brustkorbschmerz
	Gelegentlich	Schmerz an der Instillationsstelle
Untersuchungen	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Krebszellen im Urin vorhanden
^a beinhaltet Bakteriurie, asymptomatische Bakteriurie und positiven Test auf Bakterien ^b beinhaltet Anämie und makrozytäre Anämie ^c beinhaltet Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch und suprapubische Schmerzen ^d beinhaltet Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Flankenschmerz und Schmerz in einer Extremität ^e beinhaltet Myalgie und Schmerzen ^f beinhaltet Hämaturie, hämorrhagische Zystitis und nachweisbares Blut im Urin ^g beinhaltet Schmerzen im Harnwegsbereich und Harnwegsbeschwerden ^h beinhaltet Blasenschmerzen, Blasenbeschwerden und Blasenreizung ⁱ beinhaltet Leukozyturie und weiße Blutkörperchen im Urin ^j beinhaltet Penisschmerzen, brennendes Gefühl am Penis, brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich		

Immunbedingte unerwünschte Ereignisse

Angesichts des immunaktivierenden Mechanismus von Nogapendekin alfa inbakicept können immunbedingte Toxizitäten nicht ausgeschlossen werden, obwohl die systemische Exposition nach intravesikaler Verabreichung unterhalb der Quantifizierungsgrenze liegt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass eine Überdosierung zu anderen Symptomen als den beschriebenen Nebenwirkungen führen könnte. Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukine, ATC-Code: L03AC03

Wirkmechanismus

Nogapendekin alfa inbakicept ist ein IL-15-Rezeptoragonist. IL-15 sendet Signale über einen heterotrimeren Rezeptor, der aus folgenden Untereinheiten besteht: der gemeinsamen Gamma-Kette (γ_c), der Beta-Kette (β_c) und der IL-15-spezifischen Alpha-Kette (IL-15-Rezeptor α). IL-15 wird durch den IL-15-Rezeptor α an den gemeinsamen IL-2/IL-15-Rezeptor (β_c und γ_c) auf der Oberfläche von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen sowie NK-Zellen transpräsentiert.

Die Bindung von Nogapendekin alfa inbakicept an seinen Rezeptor führt zur Proliferation und Aktivierung von NK-, CD4⁺-, CD8⁺- und Gedächtnis-T-Zellen, ohne dass es zu einer Proliferation von immunsuppressiven Treg-Zellen kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

In der Phase-IIb-Studie QUILT-2.005 entwickelten 5 % der Teilnehmer während der Behandlung Antikörper gegen den Wirkstoff (Anti-Drug-Antikörper, ADA). In QUILT-3.032 kam es bei 3 % der Teilnehmer während der Behandlung zu ADAs.

Es wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass ADAs die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beeinflussen. Die Datenlage ist jedoch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde in QUILT-3.032 untersucht. Dabei handelte es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, an der 100 Erwachsene mit BCG-unresponsivem Hochrisiko-NMIBC mit CIS +/- papilläre Ta/T1-Tumoren nach transurethraler Resektion teilnahmen.

BCG-unresponsiver Hochrisiko-NMIBC mit CIS war definiert als persistierendes oder rezidiertes CIS allein oder in Kombination mit einer Ta/T1-Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer geeigneten BCG-Therapie. Eine geeignete BCG-Therapie war definiert als die Verabreichung von mindestens 5 von 6 Dosen eines initialen Induktionszyklus plus entweder mindestens 2 von 3 Dosen einer Erhaltungstherapie oder mindestens 2 von 6 Dosen eines zweiten Induktionszyklus. Vor der Behandlung wurden bei allen Patienten mit Ta- oder T1-Erkrankung eine transurethrale Resektion der Blasentumoren (TURBT) durchgeführt, um alle resezierbaren Läsionen zu entfernen. Residual-CIS, das sich nicht vollständig resezieren, fulgurieren oder kauterisieren ließ, war zulässig. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Vorgeschichte oder Anzeichen von muskelinvasivem (d. h. T2, T3, T4), lokal fortgeschrittenem, metastasiertem und/oder extravasikalem (d. h. in Harnröhre, Harnleiter oder Nierenbecken vorhandenem) Blasenkrebs sowie abwehrgeschwächte Patienten, die eine dauerhafte systemische Steroidtherapie erhielten (> 10 mg Prednison oral pro Tag oder Äquivalent).

Die Patienten erhielten während der Induktionsbehandlung 6 Wochen lang wöchentlich 400 Mikrogramm ANKTIVA mit BCG und anschließend alle 3 Wochen einmal wöchentlich in Monat 4, 7, 10, 13 und 19 (insgesamt 15 Dosen) bei Patienten ohne oder mit niedriggradiger Ta-Erkrankung. Bei Vorliegen einer niedriggradigen Ta-Erkrankung war vor der Instillation einen TURBT-Eingriff erforderlich. Nach einer TURBT/Biopsie war es bei Bedarf zulässig, die Behandlung um bis zu 28 Tage zu verschieben. Patienten mit persistierendem CIS oder hochgradiger Ta-Erkrankung nach 3 Monaten konnten einen zweiten Induktionszyklus erhalten. Patienten mit anhaltendem CR, definiert durch negative Befunde der Zystoskopie (ggf. mit TURBT/Biopsien) und der Urinzytologie nach 25 Monaten, konnten in Monat 25, 31 und 37 einmal wöchentlich in 3 aufeinanderfolgenden Wochen zusätzliche Instillationen erhalten, wobei maximal 9 zusätzliche Instillationen möglich waren. Der Tumorstatus wurde über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren alle 3 Monate beurteilt. Ab Monat 24 erfolgte die Beurteilung des anhaltenden Ansprechens nach den örtlichen Vorgaben. In den ersten 6 Monaten nach Behandlungsbeginn waren zur Bestätigung eines CR stichprobenartige oder nach Zystoskopiebefund durchgeführte Biopsien erforderlich.

Der wichtigste Wirksamkeitsparameter war das vollständige Ansprechen (CR) zu einem beliebigen Zeitpunkt gemäß lokaler pathologischer Beurteilung und Ansprechdauer. Ein CR war definiert als:

- a. negative Zystoskopie und negative (auch atypische) Urinzytologie; oder
- b. positive Zystoskopie mit bioptisch gesichertem benignem oder niedriggradigem Ta-NMIBC und negativer Zytologie; oder
- c. negative Zystoskopie mit maligner Urinzytologie, wenn die beiden folgenden Kriterien erfüllt sind: i) Krebsbefund im oberen Harntrakt oder in der prostatistischen Harnröhre und ii) negativer Befund der stichprobenartigen Harnblasenbiopsien
- d. Ein Besuchstermin wird als vollständiges Ansprechen gewertet, wenn eine negative Zystoskopie mit einer oder mehreren aufeinanderfolgenden fehlenden, verdächtigen oder malignen Urinzytologien vorliegt und die anschließende Urinzytologie negativ oder atypisch und die Zystoskopie unauffällig ist (oder wenn bei verdächtiger oder auffälliger Zystoskopie eine negative Biopsie vorliegt).

Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre (Bereich: 50–91 Jahre); 87 % waren männlich; die ethnische Zugehörigkeit war weiß (90 %), schwarz (7 %), asiatisch (1 %), Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas (1 %) oder unbekannt (1 %); und die Patienten hatten bei Baseline einen ECOG-Performance-Status von 0 (83 %) oder 1 (17 %). Der Raucherstatus wurde in QUILT-3.032 nicht erfasst. Von allen Patienten in den klinischen Studien mit ANKTIVA bei BCG-unresponsivem NMIBC waren 84 % 65 Jahre oder älter und 40 % 75 Jahre oder älter.

Die Tumoreigenschaften bei Studienbeginn waren ein CIS ohne papilläre Ta/T1-Läsionen (74 %), CIS mit papillären Ta-Läsionen (17 %) oder CIS mit papillären T1-Läsionen mit/ohne papilläre Ta-Läsionen (9 %). Der Erkrankungsstatus des Hochrisiko-NMIBC war bei Baseline zu 44 % refraktär und zu 56 % rezidiert. Die mediane Anzahl der zuvor erhaltenen BCG-Dosen betrug 12 Dosen (Bereich: 5–48 Dosen); 13 % erhielten zuvor eine Teil-Dosis BCG. Die Bildgebungsmodalität bei der

Baseline-Zystoskopie war ausschließlich Weißlicht (63 %), Weiß- und Blaulicht (28 %), Narrow Band (6 %) und unbekannt (3 %).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 25,68 Monate. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. 30 % der Patienten (n = 30) erhielten einen zweiten Induktionszyklus.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse in QUILT-3.032

	ANKTIVA mit BCG (n = 100)
Rate mit vollständigem Ansprechen (95%-KI)	71 % (61; 80)
Mediane Dauer des vollständigen Ansprechens (DOR) (n = 71)	26,6 Monate (13,0, 49,9)
Bereich in Monaten ^a	0,0, 54+ Monate
CR-Rate der Responder nach 12 und 24 Monaten	
% (n) mit CR nach 12 Monaten	66 % (47/71)
% (n) mit CR nach 24 Monaten	42 % (30/71)

+ Bezeichnet ein anhaltendes Ansprechen

a Basierend auf 71 Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein vollständiges Ansprechen erreicht haben; spiegelt den Zeitraum seit Erreichen des vollständigen Ansprechens wider.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ANKTIVA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Blasenkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten, und falls erforderlich wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition gegenüber Nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) lag bei allen Patienten nach Verabreichung der empfohlenen zugelassenen Dosis unter 100 pg/ml. Bei allen Patienten war dies unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei intravenöser oder subkutaner Gabe lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, da die klinische systemische Exposition gegenüber Nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) nach intravesikaler Verabreichung vernachlässigbar ist.

Mit ANKTIVA sind bisher keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt worden. Es wird angenommen, dass der IL-15-Signalweg an der Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber dem Fötus während der Schwangerschaft beteiligt ist. In murinen Schwangerschaftsmodellen wurde gezeigt, dass ein sekundärer Signalmechanismus von IL-15 die Anzahl der natürlichen Killerzellen in der Gebärmutter erhöht. Dies bewirkt die Produktion von Interferon-gamma (IFN-γ), das die maternale Toleranz gegenüber dem Fötus beeinträchtigt und nachweislich zu einer Zunahme von embryo-fetalen Verlusten führt.

Mit Nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) sind bisher keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt worden. In einer 13-wöchigen und einer 1-monatigen Wiederholungsdosis-

Toxikologiestudie an Ratten bzw. Affen wurden keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Die Affen waren jedoch noch nicht geschlechtsreif.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der Mischung von ANKTIVA mit:

- OncoTICE wurde für bis zu 2 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt nachgewiesen.
- BCG-medac wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt nachgewiesen.

ANKTIVA wurde ausschließlich in Kombination mit OncoTICE und BCG-medac untersucht.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich verwendet werden, sofern das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht durch die Methode des Öffnens/Rekonstituierens/Verdünnens ausgeschlossen wird. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,4 ml Lösung in einem Glasfläschchen mit einem Serumstopfen (Chlorbutyl-Elastomer mit einer Flurotec-B2-40-Beschichtung) und einem Verschluss aus einer Aluminiumlegierung mit einer gelben Flip-Off-Kappe aus Polypropylen

Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor Applikation optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen, sofern die Lösung und der Behälter dies zulassen. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn sichtbare Partikel erkennbar sind.

Bereiten Sie eine BCG-Suspension gemäß den Anweisungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Herstellers für das jeweils verwendete BCG vor. Es sollten ausschließlich OncoTICE oder BCG-medac verwendet werden.

Nehmen Sie eine ANKTIVA-Durchstechflasche (nicht schütteln), entfernen Sie die Flip-Off-Kappe und desinfizieren Sie den Stopfen. Ziehen Sie 0,4 ml ANKTIVA in einer sterilen Nadel und Spritze (1–3 ml) auf. Fügen Sie ANKTIVA unter Verwendung einer hygienischen Technik umgehend der Natriumchloridlösung mit der BCG-Suspension hinzu und verwenden Sie dabei abhängig vom für die BCG-Suspension verwendeten Kochsalzlösungsbehälter geeignete Anschlüsse und/oder Septen (je nach Bedarf). Mischen Sie die Suspension vorsichtig.

Gegebenenfalls verschüttete ANKTIVA-BCG-Mischung sollte beseitigt werden, indem der Bereich mit in tuberkulozidem Desinfektionsmittel getränkten Papiertüchern mindestens 10 Minuten lang abgedeckt wird. Nicht verwendetes ANKTIVA mit BCG sowie sämtliche Geräte, Materialien und Behältnisse, die damit in Kontakt gekommen sind, sollten als biogefährdend behandelt und entsorgt werden.

Durch Selbstinokulation, durch dermale Exposition über eine offene Wunde oder durch Verschlucken von ANKTIVA mit BCG kann es zu einer versehentlichen Exposition gegenüber der ANKTIVA-BCG-Mischung kommen. Bei gesunden Personen sollte eine Exposition keine bedeutsamen gesundheitsschädlichen Auswirkungen haben. Bei Verdacht auf eine versehentliche Selbstinokulation wird jedoch empfohlen, zum Zeitpunkt des Vorfalls und erneut nach sechs Wochen einen PPD-Hauttest durchzuführen, um eine Konversion des Hauttests zu ermitteln.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Die Standardvorkehrungen für persönliche Schutzausrüstung entsprechen denen für BCG. Für ANKTIVA sind keine zusätzlichen, über die für BCG hinausgehenden Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2002/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Nogapendekin alfa inbakicept in Kombination mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BCG-unresponsivem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumoren zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der laufenden offenen randomisierten Phase-IIb-Studie QUILT-2.005 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von intravesikalem BCG in Kombination mit Nogapendekin alfa inbakicept im Vergleich zur BCG-Monotherapie bei Patienten mit BCG-naivem NMIBC vorlegen.	30. Juni 2027
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Nogapendekin alfa inbakicept in Kombination mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BCG-unresponsivem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS) mit oder ohne papilläre Tumoren zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die endgültigen Ergebnisse einschließlich des 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraums für Patienten der laufenden offenen einarmigen Phase-II/III-Studie QUILT-3.032 vorlegen.	31. Dezember 2029

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTONETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANKTIVA 400 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer intravesikalen Suspension
Nogapendekin alfa inbakicept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche (0,4 ml) enthält 400 Mikrogramm Nogapendekin alfa inbakicept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer intravesikalen Suspension
1 Einzeldosis-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravesikalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Zur Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels Packungsbeilage beachten.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2002/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ANKTIVA 400 µg Konzentrat zur Herstellung intravesikalen Suspension
Nogapendekin alfa inbakicept
Zur intravesikalen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

ANKTIVA 400 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer intravesikalen Suspension Nogapendekin alfa inbakicept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ANKTIVA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie ANKTIVA erhalten?
3. Wie wird ANKTIVA verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ANKTIVA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ANKTIVA und wofür wird es angewendet?

ANKTIVA enthält den Wirkstoff Nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Form von Blasenkrebs angewendet, die sich nicht außerhalb der Blase ausgebreitet hat. Es wird bei Erwachsenen eingesetzt, die auf die Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) nicht angesprochen haben.

ANKTIVA wird zusammen mit BCG angewendet und beides wird über die Harnröhre in die Blase verabreicht. Weitere Informationen zu BCG finden Sie in der Packungsbeilage des BCG-Präparats, das Ihnen verabreicht wird.

Wirkmechanismus von ANKTIVA

Der Wirkstoff in ANKTIVA (Nogapendekin alfa inbakicept) wirkt, indem er an ein Protein im Immunsystem bindet, das als Interleukin-15(IL-15)-Rezeptor bezeichnet wird. Dadurch werden Zellen des Immunsystems aktiviert, die Krebszellen angreifen und zerstören.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie ANKTIVA erhalten?

ANKTIVA sollte Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nogapendekin alfa inbakicept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Verschlimmerung Ihrer Krebserkrankung, wenn der operative Eingriff zur vollständigen oder teilweisen Entfernung der Harnblase infolge der Behandlung mit diesem Arzneimittel verzögert wird

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ANKTIVA wurde bei Kindern nicht nachgewiesen. Dieses Arzneimittel sollte Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Anwendung von ANKTIVA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Die Behandlung mit ANKTIVA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Dies liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel den Fötus schädigen könnte.

Stillzeit

ANKTIVA kann während der Stillzeit angewendet werden.

Empfängnisverhütung

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit ANKTIVA und für eine Woche nach Erhalt der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ihr Arzt wird Sie zu geeigneten Verhütungsmethoden beraten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit ANKTIVA hat keinen oder einen nur minimalen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

ANKTIVA enthält Kalium und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird ANKTIVA verabreicht?

ANKTIVA wird Ihnen von einer geschulten medizinischen Fachkraft verabreicht.

Die empfohlene Dosis ANKTIVA beträgt 400 Mikrogramm. Dieses Arzneimittel wird zusammen mit BCG verabreicht.

Verabreichung

Bitte nehmen Sie 4 Stunden vor der Verabreichung keine Flüssigkeiten zu sich. ANKTIVA wird zusammen mit BCG als intravesikale Instillation verabreicht. Dabei wird ein flüssiges Arzneimittel über einen dünnen, flexiblen Schlauch (Katheter), der in die Harnröhre eingeführt wird, direkt in die Blase geleitet. Nachdem ANKTIVA und BCG in die Blase eingebracht wurden, wird der Katheter aus der Harnröhre entfernt.

Bitte warten Sie nach der Verabreichung dieses Arzneimittels 2 Stunden, bevor Sie Ihre Blase entleeren (d. h. urinieren). Sollten Sie nicht in der Lage sein, die Mischung 2 Stunden lang zu halten, dürfen Sie Ihre Blase früher entleeren, ohne die Gabe wiederholen zu müssen.

Dauer der Behandlung

Induktionstherapie

- Sie erhalten 6 Wochen lang einmal wöchentlich eine Dosis ANKTIVA mit BCG. Dies wird als Induktionstherapie bezeichnet.

Sollte der erste Zyklus der Induktionstherapie nach 3 Monaten nicht vollständig wirken, können Sie eine zweite Behandlung (Re-Induktion) mit ANKTIVA und BCG erhalten, die einmal wöchentlich über weitere 6 Wochen verabreicht wird.

Erhaltungstherapie

- Wenn die Induktionstherapie erfolgreich war, erhalten Sie in Monat 4, 7, 10, 13 und 19 über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich eine Dosis ANKTIVA mit BCG. Dies ergibt insgesamt 15 Erhaltungsdosen.
- Wenn ab Monat 25 keine Anzeichen von Krebs vorliegen, können Sie ANKTIVA mit BCG in Monat 25, 31 und 37 über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich erhalten. Es können maximal 9 zusätzliche Dosen verabreicht werden. Das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung wird über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten mindestens alle 3 Monate beurteilt.
- In folgenden Situationen wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise empfehlen, ANKTIVA mit BCG abzusetzen:
 - o wenn die Erkrankung nach der Re-Induktionstherapie weiterhin besteht,
 - o wenn die Erkrankung erneut auftritt oder sich verschlimmert,
 - o wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten oder
 - o wenn Sie die Behandlung seit 37 Monaten erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von ANKTIVA abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die ANKTIVA zusammen mit BCG erhielten.

Während der Behandlung, während sich das Arzneimittel in Ihrer Blase befindet oder nach dem Wasserlassen kann es zu Blasenreizungen kommen (wie Brennen oder Unbehagen). Möglicherweise bemerken Sie, dass Ihr Urin bis zu 24 Stunden nach der Behandlung Blut aufweist. Diese Symptome sind in der Regel leicht und vorübergehend. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Ihre Symptome stark sind oder über einen längeren Zeitraum anhalten.**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Beschwerden beim Wasserlassen (Dysurie)
- Häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen (Pollakisurie)
- Blut im Urin (Hämaturie) und Blasenentzündung mit Blutungen (hämorrhagische Zystitis)
- Plötzlicher starker Harndrang (Harndrang)
- Müdigkeit (Ermüdung)
- Harnwegsinfektion
- Schüttelfrost

- Fieber
- Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Flankenschmerz und Schmerzen in Armen oder Beinen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Plötzliches Zusammenziehen der Blase (Blasenspasmus), Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase (Harnretention) Harnverhaltung, übermäßiges Wasserlassen in der Nacht (Nykturie), Symptome der unteren Harnwege, verminderter Harnfluss (dünnere Harnstrahl), Unfähigkeit, das Wasserlassen zu kontrollieren (Harninkontinenz), Blasenentzündung (Zystitis), Blasenentzündung ohne infektiöse Ursache (nichtinfektiöse Zystitis), Schmerzen im Harnwegsbereich, Harnwegsbeschwerden, Blasenschmerzen, Blasenbeschwerden, Blasenreizung, dringender und unwillkürlicher Harndrang (Dranginkontinenz), weiße Blutkörperchen im Urin (Leukozyturie), Krebszellen im Urin
- Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen (Dyspnoe), Brustkorbschmerz
- Geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Übelkeit
- Nachtschweiß
- Durchfall (Diarrhö)
- Kopfschmerzen
- Verminderter Appetit
- Juckende Haut (Pruritus)
- Ausschlag
- muskuläre Schwäche
- Penisschmerzen, brennendes Gefühl am Penis, Entzündung der Prostata (Prostatitis), nicht krebsartige Vergrößerung der Prostata (gutartige Prostatatahyperplasie), brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich
- Dehydratation
- Erbrechen
- Grippeähnliche Erkrankung
- Bakterien im Urin ohne Symptome (asymptomatische Bakteriurie) und positiver Test auf Bakterien im Urin (Bakteriurie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), niedrige Anzahl roter Blutkörperchen aufgrund ungewöhnlich großer roter Blutkörperchen (makrozytäre Anämie), erhöhte Kreatininwerte im Bluttest, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut (Leukozytose), Bakterien im Blut (Bakteriämie)
- Schwindelgefühl
- Verstopfung (Obstipation)
- Muskelschmerz/-kater und -beschwerden (Myalgie), Bauchschmerzen (Abdominalschmerz), Schmerzen im Unterbauch und Schmerzen direkt oberhalb des Schambeins (suprapubische Schmerzen)
- Gelenkschmerz (Arthralgie)
- Körperweite Infektion (Sepsis)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderte Nierenfilterung (glomeruläre Filtrationsrate vermindert)
- Urinanomalie
- Erhöhung der Abfallstoffe im Blut (Harnstoff im Blut erhöht)
- Häufiges Wasserlassen (Polyurie)
- Austreten ungewöhnlicher Flüssigkeit aus dem Penis (Penisaustritt)
- Gelenkschmerz (Arthritis)
- Schmerzempfindlichkeit an der Behandlungsstelle (Schmerz an der Instillationsstelle)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ANKTIVA aufzubewahren?

ANKTIVA wird im Krankenhaus oder in der Klinik aufbewahrt. Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ANKTIVA enthält

- Der Wirkstoff ist Nogapendekin alfa inbakicept. Eine Durchstechflasche mit 0,4 ml enthält 400 Mikrogramm Nogapendekin alfa inbakicept.
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid. Siehe Abschnitt 2 „ANKTIVA enthält Kalium und Natrium“.

Wie ANKTIVA aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Das Arzneimittel ist in einem Karton mit einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verabreichung des Arzneimittels

ANKTIVA wird in einer Dosis von 400 Mikrogramm empfohlen und intravesikal als Mischung mit BCG in einem empfohlenen Gesamtvolumen von 50 ml über einen Katheter in die Blase verabreicht. Nach Abschluss der Instillation wird der Katheter entfernt. Die ANKTIVA-BCG-Mischung verbleibt 2 Stunden in der Blase und wird anschließend ausgeschieden. Patienten, die die Suspension nicht 2 Stunden lang halten können, sollten die Blase ggf. früher entleeren dürfen. Wiederholen Sie die Gabe nicht, falls der Patient die Blase vor Ablauf von 2 Stunden entleert.

Informationen zur Blasenretention und zur Patientenlagerung während der Blaseninstillation finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu BCG.

Anbruchstabilität

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der Mischung von ANKTIVA mit:

- OncoTICE wurde für bis zu 2 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt nachgewiesen.
- BCG-medac wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt nachgewiesen.

ANKTIVA wurde ausschließlich in Kombination mit OncoTICE und BCG-medac untersucht.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich verwendet werden, sofern das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht durch die Methode des Öffnens/Rekonstituierens/Verdünnens ausgeschlossen wird. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor Applikation optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen, sofern die Lösung und der Behälter dies zulassen. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn sichtbare Partikel erkennbar sind.

Bereiten Sie eine BCG-Suspension gemäß den Anweisungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Herstellers für das jeweils verwendete BCG vor. Es sollten ausschließlich OncoTICE oder BCG-medac verwendet werden.

Nehmen Sie eine ANKTIVA-Durchstechflasche (nicht schütteln), entfernen Sie die Flip-Off-Kappe und desinfizieren Sie den Stopfen. Ziehen Sie 0,4 ml ANKTIVA in einer sterilen Nadel und Spritze (1–3 ml) auf. Fügen Sie ANKTIVA unter Verwendung einer hygienischen Technik umgehend der Natriumchloridlösung mit der BCG-Suspension hinzu und verwenden Sie dabei abhängig vom für die BCG-Suspension verwendeten Kochsalzlösungsbehälter geeignete Anschlüsse und/oder Septen (je nach Bedarf). Mischen Sie die Suspension vorsichtig.

Gegebenenfalls verschüttete ANKTIVA-BCG-Mischung sollte beseitigt werden, indem der Bereich mit in tuberkulozidem Desinfektionsmittel getränkten Papiertüchern mindestens 10 Minuten lang abgedeckt wird. Nicht verwendetes ANKTIVA mit BCG sowie sämtliche Geräte, Materialien und Behältnisse, die damit in Kontakt gekommen sind, sollten als biogefährdend behandelt und entsorgt werden.

Durch Selbstinokulation, durch dermale Exposition über eine offene Wunde oder durch Verschlucken von ANKTIVA mit BCG kann es zu einer versehentlichen Exposition gegenüber der ANKTIVA-BCG-Mischung kommen. Bei gesunden Personen sollte eine Exposition keine bedeutsamen gesundheitsschädlichen Auswirkungen haben. Bei Verdacht auf eine versehentliche Selbstinokulation

wird jedoch empfohlen, zum Zeitpunkt des Vorfalls und erneut nach sechs Wochen einen PPD-Hauttest durchzuführen, um eine Konversion des Hauttests zu ermitteln.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Die Standardvorkehrungen für persönliche Schutzausrüstung entsprechen denen für BCG. Für ANKTIVA sind keine zusätzlichen, über die für BCG hinausgehenden Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.