

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANKTIVA 400 microgram concentraat voor intravesicale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon (0,4 ml) bevat 400 microgram nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept is een complex bestaande uit twee componenten nogapendekin alfa gebonden aan inbakicept, geproduceerd in cellijnen van ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-K1) met behulp van recombinante technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor intravesicale suspensie.

Nogapendekin alfa inbakicept is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ANKTIVA in combinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker (NMIBC) die niet reageren op behandeling met BCG, met carcinoma in situ (CIS) met of zonder papillaire tumoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Inductietherapie

ANKTIVA wordt aanbevolen in een dosis van 400 microgram; intravesicaal toegediend als een mengsel met BCG, aanbevolen in een dosis van 50 ml 1 keer per week 6 weken. Een tweede inductiekuur (herinductie) kan worden toegediend in geval van resterende CIS +/- hooggradige Ta bij de eerste beoordeling na inductie (in week 12) (zie rubriek 4.4. in verband met het opnieuw overwegen van cystectomie bij patiënten met restziekte). Zie rubriek 5.1 voor farmacodynamische eigenschappen.

Onderhoudstherapie

Na inductietherapie met BCG en ANKTIVA wordt bij patiënten zonder ziekte of met laaggradige Ta een voortgezette behandeling aanbevolen met een dosis van 400 microgram intravesicaal toegediend met BCG 1 keer per week 3 opeenvolgende weken in maand 4, 7, 10, 13 en 19 (voor in totaal 15 doses).

Bij aanwezigheid van een laaggradige Ta is een transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT) nodig vóór instillatie. Indien nodig kan de behandeling tot 28 dagen na de TURBT-procedure worden uitgesteld. Bij patiënten met een aanhoudende volledige respons, zoals gedefinieerd door negatieve resultaten voor cystoscopie [met TURBT/biopsieën indien van toepassing] en urinecytologie in maand 25 en later, kunnen onderhoudsinstillaties met ANKTIVA en BCG 1 keer per week worden toegediend 3 opeenvolgende weken in maand 25, 31 en 37, met een maximum van 9 extra instillaties. De beoordeling van de tumorstatus moet elke 3 maanden maximaal 24 maanden worden uitgevoerd. De beoordeling van aanhoudende respons na maand 24 gebeurt volgens de normen van de lokale gemeenschap.

De aanbevolen behandelingsduur is tot aanhoudende ziekte na de laatste inductiecyclus (initiële of, indien toegediend, tweede inductie), terugkeer of progressie van de ziekte (nieuwe CIS en/of T1-ziekte of hoger), onaanvaardbare toxiciteit of een maximale behandelingsduur van 37 maanden.

Speciale populaties

Ouderen

Bij ouderen zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Verminderde lever- en/of nierfunctie

Bij patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ANKTIVA bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar met de indicatie NMIBC CIS die niet reageren op behandeling met BCG, met of zonder papillaire tumoren.

Wijze van toediening

Voor intravesicaal gebruik.

Niet schudden.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de intravesicale toediening, zie rubriek 6.6.

ANKTIVA wordt intravesicaal toegediend met BCG via een katheter in de blaas. Sluit een katheter rechtstreeks aan op de suspensiecontainer of gebruik hiervoor een 50 ml-spuit die is aangesloten op een naald/connector van de juiste maat. Trek de 50 ml ANKTIVA met BCG-mengsel op en sluit aan op een urinekatheter. Instilleer het mengsel via de urinekatheter in de blaas.

Zodra de instillatie is voltooid, wordt de katheter verwijderd. De ANKTIVA in combinatie met het BCG-mengsel wordt gedurende 2 uur in de blaas gehouden en vervolgens uitgeplast. Patiënten die de suspensie geen 2 uur kunnen vasthouden, moeten eerder de kans krijgen om te plassen, indien nodig. De dosis mag niet worden herhaald als de patiënt binnen de 2 uur urineert.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van BCG voor informatie over retentie in de blaas en positionering van de patiënt tijdens het instilleren van het geneesmiddel in de blaas.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Alleen voor intravesicaal gebruik. ANKTIVA mag NIET subcutaan, intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Ernstige systemische BCG-infecties/reacties

Voordat de BCG-therapie wordt geïnitieerd, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van ernstige systemische BCG-infecties waarvoor anti-tuberculose therapie noodzakelijk is. Zie de samenvatting van de productkenmerken voor de specifieke BCG die wordt gebruikt.

Risico op progressie tot spierinvasieve en gemetastaseerde blaaskanker bij uitgestelde cystectomie

Uitstel van cystectomie bij patiënten met NMIBC met CIS die niet reageren op behandeling met BCG, met of zonder papillaire tumoren, en die worden behandeld met ANKTIVA-therapie in combinatie met BCG kan leiden tot de ontwikkeling van spierinvasieve of gemetastaseerde blaaskanker.

Van de 100 evalueerbare patiënten met CIS die niet reageren op behandeling met BCG en die werden behandeld met ANKTIVA in combinatie met BCG in QUILT-3.032, ontwikkelde 10% (n=10; 95% BI 4,9-17,6%), spierinvasieve (T2 of hoger) blaaskanker, waaronder 2 gevallen die optraden tijdens de behandelingsperiode. Van deze 10 patiënten bereikten er 3 een volledige respons (CR) vóór progressie (behandelingsperiode 16,1-108,0 weken), terwijl er 7 geen CR bereikten vóór progressie (behandelingsperiode 5,3-24,1 weken). Vier van deze zeven proefpersonen zonder CR kregen een tweede inductie (herinductie). Bij vier patiënten werd progressie vastgesteld op het moment van de cystectomie. De mediane tijd tussen het vaststellen van aanhoudende of terugkerende CIS en de progressie naar spierinvasieve ziekte bedroeg 224 dagen (bereik: 0-854). Van alle deelnemers aan het onderzoek QUILT-3.032 inclusief een follow-up van maximaal 63,5 maanden, ontwikkelde 5% van de deelnemers metastasen bij 24 maanden (geen enkele deelnemer bij 12 maanden). Progressie tot spierinvasieve of gemetastaseerde ziekte trad op bij vijf van de zeventig (5/70) patiënten die niet opnieuw werden geïnduceerd, en bij vijf op dertig (5/30) patiënten die een tweede inductiekuur (herinductie) kregen.

Bij de patiënten die herinductie kregen (n=30, 30%) was het CR-percentages 50% (95% BI: 31,3, 68,7) en de duur van de volledige respons (DoR) was 12,0 maanden (95% BI: 3,9, 21,5). In de subgroep patiënten die geen herinductie nodig hadden (n=70) was het CR-percentages 80% (95% BI: 68,7, 88,6) en was de DoR 28,7 maanden (95% BI: 20,7, niet bereikt).

Als patiënten met CIS die medisch gezien in aanmerking komen voor cystectomie, bij de evaluatie na 12 weken geen volledige respons hebben bereikt (afwezigheid van ziekte of laaggradige Ta) op de behandeling na een inductiekuur met ANKTIVA in combinatie met BCG, moet cystectomie opnieuw worden overwogen als een alternatief voor herinductie (zie rubriek 4.2). Het risico op het ontwikkelen van spierinvasieve of gemetastaseerde blaaskanker neemt toe naarmate de cystectomie langer wordt uitgesteld bij aanhoudende CIS.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/contraceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en 1 week na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van de behandeling bij zwangere vrouwen. Er zijn geen reproductie-onderzoeken bij dieren uitgevoerd met ANKTIVA. In muizenmodellen van zwangerschap verhoogt het IL-15-pad echter het aantal naturalkillercellen in de baarmoeder, waarbij interferon-gamma (IFN- γ) wordt geproduceerd. Dit verstoort de tolerantie van de moeder voor de foetus en resulteert in een toename van het embryo-foetaal verlies (zie rubriek 5.3). Deze resultaten duiden op een mogelijk risico. De behandeling wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling (zie rubriek 5.2) van de borstvoeding gevende vrouw aan nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) na intravesicale toediening verwaarloosbaar is (onder de kwantificeringsgrens). Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) in moedermelk, of over de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt, of op de melkproductie. De behandeling kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van de behandeling op de vruchtbaarheid. Er worden geen effecten op de vruchtbaarheid verwacht, aangezien de systemische blootstelling aan nogapendekin alfa inbakicept na intravesicale toediening onder de kwantificeringsgrens ligt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen in QUILT-3.032 waren: dysurie (35%), hematurie (35%), pollakisurie (32%), urineweginfectie (24%), dringende urinelozing (22%), vermoeidheid (20%), koude rillingen (13%), skeletspierstelselpijn (11%) en pyrexie (10%). De vermelde frequenties van de bijwerkingen zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan het geneesmiddel alleen, maar kunnen deels zijn toe te schrijven aan onderliggende ziekten of andere geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt.

Bij meer dan 1 patiënt traden de volgende bijwerkingen van graad ≥ 3 op: urineweginfectie (4 patiënten, 2%), bacteriëmie (2 patiënten, 1%), sepsis (2 patiënten, 1%), hematurie (5 patiënten, 3%), skeletspierstelselpijn (2 patiënten, 1%) en myalgie (2 patiënten, 1%).

Bij meer dan 1 patiënt traden de volgende ernstige bijwerkingen op: urineweginfectie (3 patiënten, 2%), bacteriëmie (2 patiënten, 1%), hematurie (5 patiënten, 3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 staan de bijwerkingen uit een klinisch onderzoek (n=180) waarbij ANKTIVA in combinatie met BCG werd toegediend aan proefpersonen (van 46 tot 93 jaar).

De frequentie van de bijwerkingen werd bepaald volgens de volgende criteria: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen worden opgesomd gesorteerd op MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie.

Tabel 1: Bijwerkingen van ANKTIVA in combinatie met BCG

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Urineweginfectie
	Vaak	Cystitis, Bacteriurie ^a , Bacteriëmie, Sepsis
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	Anemie ^b , Leukocytose, Lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, Dehydratatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, Nausea, Buikpijn ^c , Constipatie, Braken
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	Nachtzweet, Pruritus, Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn ^d
	Vaak	Myalgie ^e , Artralgie, Spierzwakte
	Soms	Artritis
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Hematurie ^f , Dysurie, Pollakisurie, Dringende urinelozing
	Vaak	Blaasspasme, Cystitis niet-infectieus, Nachtelijke mictie, Urine-incontinentie, Urinewegpijn ^g , Urineretentie, Blaaspijn ^h , Urge-incontinentie, Onderste-urinewegsymptomen, Urinearzelig,

		Urine flow verminderd, Leukocyturie ⁱ
	Soms	Urine afwijkend, Polyurie, Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid, Verhoogd ureumgehalte in het bloed
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Geslachtsorgaanpijn ⁱ , Prostatitis, Prostaathyperplasie, benigne
	Soms	Afscheiding uit de penis
Algemene stoornissen en aandoeningen op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Vermoeidheid, Koude rillingen, Pyrexie
	Vaak	Influenza-achtige ziekte, Borstkaspijn
	Soms	Pijn op de instillatieplaats
Onderzoeken	Vaak	Bloedcreatinine verhoogd, Kankercellen urine aanwezig
^a omvat bacteriurie, asymptomatische bacteriurie en bacterietest positief ^b omvat anemie en macrocytaire anemie ^c omvat buikpijn, pijn laag in de onderbuik en suprapubische pijn ^d omvat skeletspierstelselpijn, rugpijn, flankpijn en pijn in extremiteit ^e omvat myalgie en pijn ^f omvat hematurie, bloederige cystitis en bloed urine aanwezig ^g omvat urinewegpijn en urinewegen ongemak ^h omvat blaaspijn, gevoelige blaas en blaasprikkeling ⁱ omvat leukocyturie en witte bloedcellen in urine ^j omvat penispijn, penis branderig gevoel, vulvovaginaal branderig gevoel		

Immuungerelateerde bijwerkingen

Gezien het immuunactiverende mechanisme van nogapendekin alfa inbakicept kunnen immuun-gerelateerde toxiciteiten niet worden uitgesloten, hoewel de systemische blootstelling na intravesicale toediening onder de kwantificeringsgrens ligt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat een overdosis tot andere symptomen kan leiden dan de beschreven bijwerkingen. In het geval van een overdosis dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en dient een passende symptomatische behandeling te worden opgestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interleukinen, ATC-code: L03AC03

Werkingsmechanisme

Nogapendekin alfa inbakicept is een IL-15-receptoragonist. IL-15 signaleert via een heterotrimere receptor die bestaat uit de gemeenschappelijke gamma-keten (γ c)-subeenheid, de bèta-keten (β c)-subeenheid en de IL-15-specifieke alfa-subeenheid, IL-15-receptor α . IL-15 wordt door de IL-15-receptor α getransponeerd naar de gedeelde IL-2/IL-15-receptor (β c en γ c) op het oppervlak van CD4+- en CD8+-T-cellen en NK-cellen.

Binden van nogapendekin alfa inbakicept aan zijn receptor resulteert in proliferatie en activering van NK-, CD4+-, CD8+- en geheugen-T-cellen zonder proliferatie van immunosuppressieve Treg-cellen.

Farmacodynamische effecten

Immunogeniciteit

In QUILT-2.005 fase 2b had 5% van de proefpersonen antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) die ontstonden tijdens de behandeling. In QUILT-3.032 had 3% van de proefpersonen antilichamen tegen het geneesmiddel die ontstonden tijdens de behandeling.

Er is geen bewijs gevonden voor de impact van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. Er zijn echter nog maar beperkt gegevens beschikbaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van de behandeling werd geëvalueerd in QUILT-3.032, een eenarmig, open-label, multicenteronderzoek bij 100 volwassenen met hoog-risico NMIBC met CIS die niet reageren op behandeling met BCG, met of zonder Ta/T1-papillaire ziekte, na transurethrale resectie.

Hoog-risico NMIBC CIS die niet reageert op behandeling met BCG werd gedefinieerd als aanhoudende of terugkerende CIS alleen of met Ta/T1-ziekte binnen 12 maanden na voltooiing van adequate BCG-therapie. Een adequate BCG-therapie werd gedefinieerd als toediening van ten minste 5 van 6 doses van een eerste inductiekuur plus ofwel ten minste 2 van 3 doses onderhoudstherapie of ten minste 2 van 6 doses van een tweede inductiekuur. Vóór de behandeling ondergingen alle patiënten met Ta- of T1-ziekte een transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT) om alle reseceerbare ziekte te verwijderen. Resterend CIS dat niet in aanmerking kwam voor volledige resectie, fulguratie of cauterisatie, werd toegestaan. Bij het onderzoek werden patiënten uitgesloten met een voorgeschiedenis van of bewijs voor spierinvasieve (d.w.z. T2, T3, T4), lokaal gevorderde, gemetastaseerde en/of extravesicale (d.w.z. in urethra, ureter of nierbekken) blaaskanker en immuungecompromitteerde patiënten met lopende chronische systemische steroïdentherapie (> 10 mg oraal prednison per dag of equivalent).

Patiënten kregen 6 opeenvolgende weken tijdens de inductiebehandelingsperiode wekelijks 400 microgram ANKTIVA met BCG en daarna 1 keer per week om de 3 weken in maand 4, 7, 10, 13 en 19 (voor in totaal 15 doses) voor patiënten met geen of een laaggradige Ta-ziekte. Bij aanwezigheid van laaggradige Ta-ziekte was een TURBT nodig vóór instillatie. Indien nodig werd uitstel van de behandeling toegestaan tot maximaal 28 dagen na TURBT/biopsie. Patiënten met aanhoudende CIS of hooggradige Ta-ziekte na 3 maanden kwamen in aanmerking voor een tweede inductiekuur. Patiënten met aanhoudende CR, zoals gedefinieerd door negatieve resultaten voor cystoscopie (met TURBT/biopsieën indien van toepassing) en urine cytologie in maand 25, kwamen in aanmerking voor extra instillaties 1 keer per week 3 opeenvolgende weken in maand 25, 31 en 37 voor een maximum van 9 extra instillaties. De beoordeling van de tumorstatus werd elke 3 maanden maximaal twee jaar

uitgevoerd. De beoordeling van aanhoudende respons na maand 24 gebeurde volgens de normen van de lokale gemeenschap. Willekeurige of cystoscopie-gerichte biopsieën waren vereist binnen de eerste 6 maanden na aanvang van de behandeling om CR te bevestigen.

De belangrijkste uitkomstmaat voor werkzaamheid was volledige respons (CR) op enig moment, op basis van lokale pathologische beoordeling en de duur van de respons. CR werd gedefinieerd als:

- Negatieve cystoscopie en negatieve (inclusief atypische) urinecytologie; of
- Positieve cystoscopie met biopsie-bewezen goedaardige of laaggradige Ta NMIBC en negatieve cytologie; of
- Negatieve cystoscopie met kwaadaardige urinecytologie indien aan beide volgende criteria is voldaan: i) er is kanker gevonden in de bovenste urinewegen of de prostaaturothra, en ii) willekeurige blaasbiopsieën zijn negatief.
- Een bezoek waarbij een negatieve cystoscopie met 1 of meer opeenvolgende ontbrekende, verdachte of kwaadaardige urinecytologieën, en de daaropvolgende urine-cytologie negatief of atypisch is en een normale cystoscopie (of een negatieve biopsie als de cystoscopie verdacht of afwijkend is), wordt beschouwd als een volledige respons.

De mediane leeftijd van de patiënten was 73 jaar (bereik 50-91 jaar); 87% was man; ras was blank (90%), zwart (7%), Aziatisch (1%), inheems Amerikaans of inheems Alaskaans (1%) of onbekend (1%); en de patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus bij de baseline van 0 (83%) of 1 (17%). Rookstatus werd niet verzameld in QUILT-3.032. Van het totale aantal patiënten in klinische onderzoeken met ANKTIVA voor NMIBC die niet reageerden op behandeling met BCG was 84% 65 jaar of ouder en was 40% 75 jaar of ouder.

De tumorkarakteristieken bij aanvang van het onderzoek waren CIS zonder Ta/T1-papillaire ziekte (74%), CIS met Ta-papillaire ziekte (17%) of CIS met T1 +/- Ta-papillaire ziekte (9%). De uitgangswaarde voor de NMIBC-ziekte met hoog risico was 44% refractair en 56% recidief. Het mediane aantal eerder ontvangen BCG-doses was 12 doses (bereik: 5-48 doses); 13% kreeg een gedeeltelijke dosis voorafgaand aan BCG. De beeldvormingsmodaliteit voor cystoscopie bij de baseline was alleen wit licht (63%), wit en blauw licht (28%), smalband (6%) en onbekend (3%).

De mediane duur van de follow-up was 25,68 maanden. Werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 2. Dertig procent (n=30) van de patiënten kreeg een tweede inductiekuur.

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten in QUILT-3.032

	ANKTIVA met BCG (n=100)
Percentage volledige respons (CR) (95% BI)	71% (61, 80)
Mediane duur van volledige respons (DoR) (n=71)	26,6 maanden (13,0, 49,9)
Bereik in maanden ^a	0,0, 54+ maanden
CR-percentage van responders bij 12 en 24 maanden	
% (n) met CR bij 12 maanden	66% (47/71)
% (n) met CR bij 24 maanden	42% (30/71)

+Geeft aan dat de respons nog aanhoudt

a Gebaseerd op 71 patiënten die op enig moment een volledige respons bereikten; weerspiegelt de periode vanaf het moment dat de volledige respons werd bereikt.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ANKTIVA in alle subgroepen van de pediatrie patiënten met blaaskanker. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst 1 keer per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling aan nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) bedroeg minder dan 100 pg/ml na de goedgekeurde aanbevolen dosis bij alle patiënten. Dit lag bij alle patiënten onder de onderste kwantificeringsgrens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van conventionele toxiciteitsonderzoeken met intraveneuze of subcutane toediening, aangezien de klinische systemische blootstelling aan nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) na intravesicale toediening verwaarloosbaar is.

Er zijn geen dierlijke voortplantingsonderzoeken uitgevoerd met ANKTIVA. Er wordt gedacht dat het IL-15-pad een rol speelt bij het behoud van tolerantie voor de foetus tijdens de zwangerschap. In muizenmodellen van zwangerschap is aangetoond dat een secundair signaleringsmechanisme van IL-15 het aantal natural killercellen in de baarmoeder verhoogt. Hierdoor ontstaat interferon-gamma (IFN- γ), wat de tolerantie van de moeder voor de foetus verstoort en tot een toename van embryo-foetaal verlies leidt.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). In een toxicologisch onderzoek van 13 weken en 1 maand met herhaalde doseringen bij respectievelijk ratten en apen werden geen merkbare effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen. De apen waren echter niet geslachtsrijp.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Water voor injecties
Hydrochloorzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het mengsel van ANKTIVA met:

- OncoTICE is aangetoond gedurende maximaal 2 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.
- BCG-medac is aangetoond gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

ANKTIVA is alleen onderzocht met OncoTICE en BCG-medac.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,4 ml oplossing in een glazen injectieflacon met een serumstop (chlorbutylelastomeer met een Flurotec B2-40-coating) en een aluminiumzegel met een gele plastic polypropyleen flip-off dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon met een enkele dosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring, indien de oplossing en de verpakking dit toelaten. Gooi de injectieflacon weg als u zichtbare deeltjes ziet.

Bereid een suspensie van BCG volgens de instructies in de samenvatting van de productkenmerken van de fabrikant voor de specifieke BCG die wordt gebruikt. Alleen OncoTICE en BCG-medac mogen worden gebruikt.

Neem een injectieflacon ANKTIVA (niet schudden), verwijder de dop en desinfecteer de stop. Trek 0,4 ml ANKTIVA op met een steriele naald en spuit (1-3 ml). Voeg ANKTIVA met behulp van een schone techniek direct toe aan de natriumchlorideoplossing die de BCG-suspensie bevat. Gebruik hiervoor de juiste connectoren en/of een septum (indien nodig), afhankelijk van de zoutoplossingcontainer die voor de BCG-suspensie wordt gebruikt. Meng de suspensie voorzichtig.

Eventueel gemorst ANKTIVA BCG-mengsel moet worden schoongemaakt door het gebied ten minste 10 minuten te bedekken met papieren handdoeken gedrenkt in een tuberculocide desinfectiemiddel. Ongebruikte ANKTIVA met BCG en alle apparatuur, benodigdheden en reservoirs die ermee in aanraking komen, moeten worden behandeld en afgevoerd als biologisch gevaarlijk.

Toevallige blootstelling aan het ANKTIVA BCG-mengsel kan plaatsvinden via zelfinoculatie, via blootstelling aan de huid via een open wond of door inslikken van ANKTIVA met BCG. Blootstelling zou geen belangwekkende nadelige gevolgen voor de gezondheid van gezonde personen mogen hebben. Bij een vermoeden van toevallige zelfinoculatie wordt echter geadviseerd om een PPD-huidtest uit te voeren op het moment van het ongeval, en zes weken later om conversie van de huidtest te kunnen detecteren.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voordat het geneesmiddel wordt gehanteerd of toegediend

De standaardvoorzorgsmaatregelen voor persoonlijke beschermingsmiddelen zijn dezelfde als die voor BCG. Voor ANKTIVA zijn geen andere voorzorgsmaatregelen nodig dan de voorzorgsmaatregelen voor BCG.

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

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

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

EU/1/25/2002/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

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

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

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van nogapendekin alfa inbakicept in combinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) te bevestigen voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker (NMIBC) die niet op behandeling met BCG reageren, met carcinoma in situ (CIS) met of zonder papillaire tumoren, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van het lopende open-label gerandomiseerde fase 2b-onderzoek QUILT-2.005 waarin de werkzaamheid en veiligheid wordt geëvalueerd van intravesicale BCG in combinatie met nogapendekin alfa inbakicept versus BCG alleen bij patiënten met BCG-naïeve NMIBC.	30 juni 2027
Om de werkzaamheid en veiligheid van nogapendekin alfa inbakicept in combinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) te bevestigen voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker (NMIBC) die niet reageren op behandeling met BCG, met carcinoma in situ (CIS) met of zonder papillaire tumoren, dient de vergunninghouder de definitieve resultaten in te dienen, inclusief de follow-up-periode van 5 jaar voor patiënten van het lopende open-label fase II/III QUILT-3.032-onderzoek met 1 behandelarm.	31 december 2029

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANKTIVA 400 microgram concentraat voor intravesicale suspensie
nogapendekin alfa inbakicept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon (0,4 ml) bevat 400 microgram nogapendekin alfa inbakicept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, water voor injecties, hydrochloorzuur en natriumhydroxide. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor intravesicale suspensie
1 injectieflacon met een enkele dosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intravesicaal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

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

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

EU/1/25/2002/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ANKTIVA 400 mcg concentraat voor intravesicale suspensie
nogapendekin alfa inbakicept
Voor intravesicaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ANKTIVA 400 microgram concentraat voor intravesicale suspensie nogapendekin alfa inbakicept

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

ANKTIVA bevat de werkzame stof nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type blaaskanker dat zich niet buiten de blaas heeft verspreid. Het wordt gebruikt bij volwassenen die niet hebben gereageerd op een behandeling met Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA wordt samen met BCG gebruikt en beide worden via de plasbuis in de blaas toegediend. Lees voor meer informatie over BCG de bijsluiter van het BCG-geneesmiddel dat u krijgt.

Hoe ANKTIVA werkt

De werkzame stof in dit middel, nogapendekin alfa inbakicept, werkt door zich te binden aan een eiwit in het afweersysteem dat bekend staat als de interleukine-15 (IL-15)-receptor. Hierdoor worden cellen in het afweersysteem geactiveerd die kankercellen aanvallen en vernietigen.

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

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het risico dat uw kanker erger wordt als de operatie om de blaas helemaal of voor een deel te verwijderen wordt uitgesteld na behandeling met dit geneesmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van ANKTIVA bij kinderen zijn niet vastgesteld. U mag dit geneesmiddel niet krijgen als u nog geen 18 jaar bent.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Behandeling met ANKTIVA wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel schadelijk is voor de foetus.

Borstvoeding

ANKTIVA kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Anticonceptie

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een goedwerkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie) tijdens de behandeling met ANKTIVA. En voor 1 week nadat u de laatste dosis heeft gekregen. Uw arts zal u advies geven over welke manier van anticonceptie het beste voor u is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Behandeling met ANKTIVA heeft geen of een minimale invloed op uw hoe goed u kunt rijden of hoe goed u machines kunt bedienen.

ANKTIVA bevat kalium en natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ANKTIVA wordt u toegediend door een zorgverlener die hiervoor is opgeleid.

De aanbevolen dosering van ANKTIVA is 400 microgram. Dit geneesmiddel wordt samen met BCG gegeven.

Toediening

Drink niet in de 4 uur voordat u het geneesmiddel toegediend krijgt. ANKTIVA wordt samen met BCG toegediend als intravesicale instillatie. Dit is een vloeibaar geneesmiddel dat direct in de blaas wordt toegediend via een dunne, flexibele slang (katheter) die in de plasbuis (de buis waardoor urine het lichaam vanuit de blaas verlaat) wordt geschoven. Nadat ANKTIVA en BCG in de blaas zijn afgeleverd, wordt de katheter uit uw plasbuis verwijderd.

Nadat u dit geneesmiddel heeft gekregen moet u 2 uur wachten voordat u uw blaas leegt (plast). Als u het niet 2 uur volhoudt, mag u eerder plassen zonder dat u de dosis hoeft te herhalen.

Duur van de behandeling

Inductietherapie

- U krijgt 6 weken 1 keer per week 1 dosis ANKTIVA met BCG. Dit staat bekend als inductietherapie.

Als de eerste kuur inductietherapie na 3 maanden niet volledig werkt, kunt u nog eens voor 6 weken 1 keer per week een tweede kuur (herinductietherapie genaamd) met ANKTIVA met BCG krijgen.

Onderhoudstherapie

- Als de inductietherapie succesvol was, krijgt u in maand 4, 7, 10, 13 en 19, 1 keer per week 3 weken 1 dosis ANKTIVA met BCG. Dit betekent 15 onderhoudsdoses in totaal.
- Als er na 25 maanden of later geen tekenen van kanker zijn, kunt u ANKTIVA met BCG 1 keer per week 3 weken krijgen in maand 25, 31 en 37. Er mogen maximaal 9 extra doses worden gegeven. De reactie van uw tumor op de behandeling zal minimaal elke 3 maanden worden onderzocht maximaal 24 maanden lang.
- Uw arts kan u aanraden te stoppen met ANKTIVA met BCG in de volgende situaties:
 - o als de ziekte blijft na herinductietherapie,
 - o als de ziekte terugkomt of erger wordt,
 - o als u ernstige bijwerkingen heeft, of
 - o als u de behandeling al 37 maanden krijgt.

Als u stopt met het krijgen van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit geneesmiddel zonder met uw arts te praten.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die ANKTIVA samen met BCG kregen.

Blaasirritatie (zoals een branderig of ongemakkelijk gevoel) kan optreden tijdens de behandeling, terwijl het geneesmiddel in uw blaas is of na het plassen. Het is ook mogelijk dat u tot 24 uur na de behandeling bloed in de urine ziet. Deze klachten zijn meestal niet heel erg en tijdelijk. **Zeg het direct tegen uw arts of verpleegkundige als uw klachten erg zijn of lang aanhouden.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Pijn of onprettig gevoel bij het plassen (dysurie)
- Vaak kleine beetjes plassen (pollakisurie)
- Bloed in de urine (hematurie) en blaasontsteking met bloeding (bloederige cystitis)
- Een plotselinge, sterke behoefte om te plassen (dringende urinelozing)
- Moe zijn (vermoeidheid)
- Urineweginfectie
- Koude rillingen
- Koorts (pyrexie)
- Spierpijn, rugpijn, pijn in de zij en pijn in arm of been

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Plotseling samentrekken van de blaas (blaasspasme), moeite met het legen van de blaas (urineretentie), urineaarzeling, te veel urineren 's nachts (nachtelijke mictie), onderste urineweg klachten, verminderde urinestroom (zwakke urinestraal), plas niet op kunnen houden (urine-incontinentie), blaasontsteking (cystitis), blaasontsteking niet veroorzaakt door een infectie (cystitis niet-infectieus), urinewegpijn, last bij de urinewegen, blaaspijn, gevoelige blaas, blaasprickeling, dringende en ongecontroleerde behoefte om te plassen (urge-incontinentie), witte bloedcellen in urine (leukocyturie), kankercellen in urine
- Kortademig zijn of moeilijk ademen (dyspneu), borstkaspijn
- Opgezette lymfeknopen (lymfadenopathie)
- Misselijk zijn
- Nachtzweeten
- Diarree
- Hoofdpijn
- Minder zin in eten
- Jeukende huid (pruritus)

- Huiduitslag
- Spierzwakte
- Penispijn, branderig gevoel bij de penis, ontsteking van de prostaatklier (prostatitis), vergroting van de prostaatklier die niet kwaadaardig is (prostaathyperplasie, benigne), branderig gevoel bij de vagina en schaamlippen
- Uitdroging (dehydratatie)
- Overgeven
- Influenza-achtige ziekte
- Bacteriën in de urine zonder symptomen (asymptomatische bacteriurie) en bacterietest positief in de urine (bacteriurie),
- Weinig rode bloedcellen (anemie), weinig rode bloedcellen veroorzaakt door ongewoon grote rode bloedcellen (macrocytaire anemie), stijging van creatinine in bloedtest, toename van witte bloedcellen in het bloed (leukocytose), bacteriën in het bloed (bacteriëmie)
- Duizelig zijn
- Verstopping (constipatie)
- Spierpijn/pijnlijke spieren en pijn (myalgie), buikpijn, pijn laag in de onderbuik en pijn net boven het schaambeen (suprapubische pijn)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Infectie in het hele lichaam (sepsis)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- Verminderde nierfiltratie (verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid)
- Urine afwijkend
- Toename van afbraakproducten in het bloed (verhoogd ureumgehalte in het bloed)
- Vaak plassen (polyurie)
- Ongewone vloeistof uit de penis (afscheiding uit de penis)
- Gewrichtspijn (artritis)
- Pijn op de behandelde plaats (pijn op de instillatieplaats)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

ANKTIVA wordt bewaard in het ziekenhuis of de kliniek. Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nogapendekin alfa inbakicept. Eén injectieflacon van 0,4 ml bevat 400 microgram nogapendekin alfa inbakicept.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, water voor injecties, hydrochloorzuur en natriumhydroxide. Zie rubriek 2 'ANKTIVA bevat kalium en natrium'.

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

Dit geneesmiddel is een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele oplossing.

Het geneesmiddel is verkrijgbaar in een doos met 1 injectieflacon met een enkelvoudige dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

Toedienen van het geneesmiddel

ANKTIVA wordt aanbevolen in een dosis van 400 microgram; intravesicaal toegediend als een mengsel met BCG, aanbevolen in een dosis van 50 ml in de blaas via een katheter. Zodra de instillatie is voltooid, wordt de katheter verwijderd. De ANKTIVA in combinatie met BCG wordt gedurende 2 uur in de blaas gehouden en vervolgens uitgeplast. Patiënten die de suspensie geen 2 uur kunnen vasthouden, moeten eerder de kans krijgen om te plassen, indien nodig. Herhaal de dosis niet als de patiënt binnen de 2 uur urineert.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van BCG voor informatie over retentie in de blaas en positionering van de patiënt tijdens het instilleren van het geneesmiddel in de blaas.

Stabiliteit tijdens gebruik

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het mengsel van ANKTIVA met:

- OncoTICE is aangetoond gedurende maximaal 2 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.
- BCG-medac is aangetoond gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

ANKTIVA is alleen onderzocht met OncoTICE en BCG-medac.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring, indien de oplossing en de verpakking dit toelaten. Gooi de injectieflacon weg als u zichtbare deeltjes ziet.

Bereid een suspensie van BCG volgens de instructies in de samenvatting van de productkenmerken van de fabrikant voor de specifieke BCG die wordt gebruikt. Alleen OncoTICE en BCG-medac mogen worden gebruikt.

Neem een injectieflacon ANKTIVA (niet schudden), verwijder de dop en desinfecteer de stop. Trek 0,4 ml ANKTIVA op met een steriele naald en spuit (1-3 ml). Voeg ANKTIVA met behulp van een schone techniek direct toe aan de natriumchlorideoplossing die de BCG-suspensie bevat. Gebruik hiervoor de juiste connectoren en/of een septum (indien nodig), afhankelijk van de zoutoplossingcontainer die voor de BCG-suspensie wordt gebruikt. Meng de suspensie voorzichtig.

Eventueel gemorst ANKTIVA BCG-mengsel moet worden schoongemaakt door het gebied ten minste 10 minuten te bedekken met papieren handdoeken gedrenkt in een tuberculocide desinfectiemiddel. Ongebruikte ANKTIVA met BCG en alle apparatuur, benodigdheden en reservoirs die ermee in aanraking komen, moeten worden behandeld en afgevoerd als biologisch gevaarlijk.

Toevallige blootstelling aan het ANKTIVA BCG-mengsel kan plaatsvinden via zelfinoculatie, via blootstelling aan de huid via een open wond of door inslikken van ANKTIVA met BCG. Blootstelling zou geen belangwekkende nadelige gevolgen voor de gezondheid van gezonde personen mogen hebben. Bij een vermoeden van toevallige zelfinoculatie wordt echter geadviseerd om op het moment van het ongeval een PPD-huidtest uit te voeren, en zes weken later om de conversie van de huidtest te kunnen detecteren.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voordat het geneesmiddel wordt gehanteerd of toegediend

De standaardvoorzorgsmaatregelen voor persoonlijke beschermingsmiddelen zijn dezelfde als die voor BCG. Voor ANKTIVA zijn geen andere voorzorgsmaatregelen nodig dan de BCG-voorzorgsmaatregelen.

BIJLAGE IV

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

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

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

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