

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

ANKTIVA 400 mikrogram konsentrat til intravesikalsuspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass (0,4 ml) inneholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept er et kompleks som består av to nogapendekin alfa bundet til inbakicept, fremstilt i en ovariecellelinje fra kinesiske hamstere (CHO-K1) via rekombinant teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til intravesikalsuspensjon.

Nogapendekin alfa inbakicept er en klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul oppløsning med pH 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ANKTIVA i kombinasjon med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) er indisert til behandling av voksne pasienter med BCG-ikke-responderende ikke-muskelinfiltrerende blærekreft (NMIBC) med karsinom in situ (CIS) med eller uten papillære tumorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Induksjonsbehandling

Anbefalt dosering for ANKTIVA er 400 mikrogram, gitt intravesikalt som en blanding med BCG med en anbefalt dosering på 50 ml én gang i uken i 6 uker. Et nytt induksjonsregime (reinduksjon) kan administreres ved gjenværende CIS +/- høygradig Ta ved første undersøkelse etter induksjon (ved uke 12) (se pkt. 4.4 vedrørende revurdering av cystektomi hos pasienter med residual sykdom). Se pkt. 5.1 for farmakodynamiske egenskaper.

Vedlikeholdsbehandling

Etter induksjonsbehandling med BCG og ANKTIVA hos pasienter med fravær av sykdom eller lavgradig Ta anbefales videre behandling med en dose på 400 mikrogram gitt intravesikalt med BCG én gang i uken i 3 etterfølgende uker ved måned 4, 7, 10, 13 og 19 (totalt 15 doser).

Forekomst av lavgradig Ta vil kreve en transuretral reseksjon av blæretumor (TURBT)-prosedyre før instillasjon. Behandling kan utsettes i opptil 28 dager etter TURBT-prosedyren om nødvendig. Hos pasienter med pågående komplett respons som definert ved negative svar på cystoskopi [med

TURBT/biopsier etter behov] og urincytologi ved måned 25 og senere, kan vedlikeholdsinstillasjoner med ANKTIVA og BCG gis én gang i uken i 3 etterfølgende uker ved måned 25, 31 og 37 med maksimalt 9 ytterligere instillasjoner. Undersøkelse av tumorstatus skal utføres hver 3. måned i opptil 24 måneder. Undersøkelse av pågående respons utover måned 24 er i samsvar med lokale standarder.

Anbefalt varighet av behandlingen er frem til sykdomspersistens etter siste induksjonssyklus (innledende, eller hvis administrert, andre induksjon), sykdomsresidiv eller -progresjon (ny CIS og/eller eventuell T1-sykdom eller høyere), uakseptabel toksisitet eller en maksimal behandlingsvarighet på 37 måneder.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejusteringer er nødvendig i den eldre populasjonen.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke ANKTIVA i den pediatriske populasjonen hos barn i alderen 0 til under 18 år ved indikasjonen BCG-ikke-responderende NMIBC-CIS med eller uten papillære tumorer.

Administrasjonsmåte

Til intravesikal bruk.

Skal ikke ristes.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før intravesikal administrering, se pkt. 6.6.

ANKTIVA administreres intravesikalt med BCG inn i blæren via et kateter. Koble et kateter direkte til suspensjonbeholderen eller ved hjelp av en 50 ml sprøyte tilkoblet en kanyle/koblingsstykke av passende størrelse, trekk ut 50 ml ANKTIVA med BCG-blandingen og fest til et urinkateter. Instiller blandingen gjennom urinkateteret og inn i blæren.

Etter at instillasjonen er fullført, fjernes kateteret. ANKTIVA i kombinasjon med BCG-blandingsmiddel forblir i blæren i 2 timer og tømmes så ut. Pasienter som ikke er i stand til å beholde suspensjonen i 2 timer skal gis tillatelse til å tømme blæren tidligere, om nødvendig. Dosen skal ikke gjentas hvis pasienten tømmer blæren før det har gått 2 timer.

Se preparatomtalen for BCG for informasjon om retensjon i blæren og pasientstilling under blæreinstillasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Kun til intravesikal bruk. ANKTIVA skal ikke gis via subkutan, intravenøs eller intramuskulær bruk.

Alvorlige systemiske BCG-infeksjoner/reaksjoner

Muligheten for alvorlige systemiske BCG-infeksjoner med behov for anti-tuberkulose-behandling bør vurderes før BCG-behandling initieres. Se preparatomtalen for den spesifikke typen BCG som brukes.

Risiko for progresjon til muskelinfiltrerende og metastatisk blærekreft med utsatt cystektomi

Utsatt cystektomi hos pasienter med BCG-ikke-responderende NMIBC med CIS, med eller uten papillære tumorer behandlet med ANKTIVA i kombinasjon med BCG kan føre til utvikling av muskelinfiltrerende eller metastatisk blærekreft.

Av de 100 evaluerbare pasientene med BCG-ikke-responderende CIS behandlet med ANKTIVA i kombinasjon med BCG i QUILT-3.032, progredierte 10 % (n = 10; 95 % KI 4,9–17,6 %), til muskelinfiltrerende (T2 eller høyere) blærekreft, inkludert 2 tilfeller som oppsto i løpet av behandlingsperioden. Av disse 10 pasientene hadde 3 nådd en komplett respons (KR) før progresjon (behandlingsperiode 16,1–108,0 uker), mens 7 hadde ikke nådd KR før progresjon (behandlingsperiode 5,3–24,1 uker). Fire av disse 7 pasientene uten KR fikk en andre induksjon (reinduksjon). Fire pasienter hadde progresjon fastslått ved tidspunktet for cystektomien. Median tid mellom påvist vedvarende eller residiverende CIS og progresjon til muskelinfiltrerende sykdom var 224 dager (variasjonsbredde: 0-854). Blant alle studiedeltakerne i QUILT-3.032 med opptil 63,5 måneders oppfølging utviklet 5 % av deltakerne metastatisk sykdom innen 24 måneder (ingen etter 12 måneder). Progresjon til muskelinfiltrerende/metastatisk sykdom forekom hos fem av sytti (5/70) pasienter som ikke fikk reinduksjon, og fem av tretti (5/30) pasienter som fikk et andre induksjonsregime (reinduksjon).

Hos pasienter som fikk reinduksjon (n = 30, 30 %), var KR-raten 50 % (95 % KI: 31,3, 68,7) og varighet av respons (DoR) var 12,0 måneder (95 % KI: 3,9, 21,5). I undergruppen av pasienter som ikke hadde behov for reinduksjon (n = 70), var KR-raten 80 % (95 % KI: 68,7, 88,6) og varighet av respons var 28,7 måneder (95 % KI: 20,7, ikke nådd).

Hvis pasienter med CIS som er medisinsk kvalifisert for cystektomi, ikke hadde nådd KR (fravær av sykdom eller lavgradig Ta) på behandlingen etter et induksjonsregime med ANKTIVA i kombinasjon med BCG ved undersøkelsen etter 12 uker, bør cystektomi revurderes som et alternativ til reinduksjon (se pkt. 4.2). Risiko for å utvikle muskelinfiltrerende eller metastatisk blærekreft øker jo lengre cystektomi utsettes ved forekomst av vedvarende CIS.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs så godt som “kaliumfritt”.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i 1 uke etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av behandlingen hos gravide kvinner. Det har ikke blitt gjennomført dyrestudier på reproduksjon med ANKTIVA. I murine modeller av graviditet øker IL-15-signalveien de naturlige drepecellene (NK-celler) i livmoren og interferon-gamma (IFN- γ) produseres. Dette forstyrrer maternal toleranse for fosteret og resulterer i økt embryoføtal tap (se pkt. 5.3). Disse resultatene antyder en potensiell risiko. Behandling er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering (se pkt. 5.2) av nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) er minimal hos ammende mødre etter intravesikal administrasjon (under deteksjonsgrensen). Det er ingen data på forekomst av nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) i morsmelk hos mennesker, eller effekten på barn som ammes eller på produksjon av morsmelk. Behandling kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på effekten av behandlingen på fertilitet. Ingen effekt på fertilitet er forventet, ettersom systemisk eksponering av nogapendekin alfa inbakicept etter intravesikal administrasjon er under deteksjonsgrensen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av legemidlet fra QUILT-3.032 var: dysuri (35 %), hematuri (35 %), pollakisuri (32 %), urinveisinfeksjon (24 %), imperiøs miksjonstrang (22 %), fatigue (20 %), frysninger (13 %), muskel-skjelettsmerter (11 %) og pyreksi (10 %). Det er mulig bivirkningsfrekvensene ikke fullt ut kan tilskrives legemidlet alene, men er påvirket av underliggende sykdom eller fra andre legemidler brukt i en kombinasjon.

Mer enn én pasient opplevde følgende grad ≥ 3 -bivirkninger: urinveisinfeksjon (4 pasienter, 2 %), bakteriemi (2 pasienter, 1 %), sepsis (2 pasienter, 1 %), hematuri (5 pasienter, 3 %), muskel-skjelettsmerter (2 pasienter, 1 %) og myalgi (2 pasienter, 1 %).

Mer enn én pasient opplevde følgende alvorlige bivirkninger: urinveisinfeksjon (3 pasienter, 2 %), bakteriemi (2 pasienter, 1 %) og hematuri (5 pasienter, 3 %).

Bivirkningstabell

Tabell 1 lister opp bivirkninger i en klinisk studie (n = 180) der ANKTIVA i kombinasjon med BCG ble gitt til pasienter (i alderen 46 til 93 år).

Bivirkningsfrekvensen ble bestemt i henhold til følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er oppført etter MedDRA-organklasser og frekvens.

Tabell 1: Bivirkninger med ANKTIVA i kombinasjon med BCG

Organklassesytem	Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Urinveisinfeksjon
	Vanlige	Cystitt, bakteriuri ^a , bakteriemi, sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi ^b , leukocytose, lymfadenose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert matlyst, dehydrering
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme, abdominalsmerter ^c , obstipasjon, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Nattesvette, pruritus, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerter ^d
	Vanlige	Myalgi ^e , artralgi, muskelsvakhet
	Mindre vanlige	Artritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Hematuri ^f , dysuri, pollakisuri, imperiøs miksjonstrang
	Vanlige	Blærespasme, ikke-infeksiøs cystitt, nokturni, urininkontinens, urinveissmerter ^g , urinretensjon, blæresmerter ^h , urgeinkontinens, nedre urinveissymptomer, urinhesitasjon, redusert urinstrøm, leukocyturi ⁱ
	Mindre vanlige	Unormal urin, polyuri, redusert glomerulær filtrasjonshastighet, økt blodurea
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Genitale smerter ^j , prostatitt,

		benign prostatahyperplasi
	Mindre vanlige	Utfloed fra penis
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, frysninger, pyreksi
	Vanlige	Influensalignende sykdom, brystmerter
	Mindre vanlige	Smerter på instillasjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatinin i blod, kreftceller i urin påvist
^a inkluderer bakteriemi, asymptomatisk bakteriuri og positiv bakterietest ^b inkluderer anemi og makrocytær anemi ^c inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og suprapubiske smerter ^d inkluderer muskel-skjelettsmerter, ryggsmarter, flankesmerter og smerter i ekstremitet ^e inkluderer myalgi og smerter ^f inkluderer hematuri, hemoragisk cystitt og blod i urin påvist ^g inkluderer urinveissmerter og urinveisubehag ^h inkluderer blæresmerter, blæreubehag og blæreirritasjon ⁱ inkluderer leukocyturi og hvite blodceller i urin ^j inkluderer penissmerter, penissvie, vulvovaginal svie		

Immunrelaterte bivirkninger

Gitt den immunaktiverende mekanismen til nogapendekin alfa inabakicept kan ikke immunrelaterte toksisiteter utelukkes, selv om systemisk eksponering etter intravesikal administrasjon er under deteksjonsgrensen.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ingen data som antyder at en overdose kan føre til andre symptomer enn de beskrevne bivirkningene. Ved overdose skal pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Interleukiner, ATC-kode: L03AC03

Virkningsmekanisme

Nogapendekin alfa inabakicept er en IL-15-reseptoragonist. IL-15 signaliserer gjennom en heterotrimer reseptor som består av den felles gammakjede (γ)-undergruppen, betakjede (β c)-undergruppen og den IL-15-spesifikke alfa-undergruppen, IL-15-reseptor α . IL-15 er trans-presentert av IL-15-reseptor α til den felles IL-2/IL-15 reseptor (β c og γ c) på overflaten av CD4⁺- og CD8⁺-T-celler og NK-celler.

Når nogapendekin alfa inabakicept bindes til reseptoren, fører det til proliferasjon og aktivering av NK, CD4⁺, CD8⁺ og hukommelses-T-celler uten proliferasjon av immunsuppressive Treg-celler.

Farmakodynamiske effekter

Immunogenisitet

I QUILT-2.005 fase 2b fikk 5 % av pasientene behandlingsrelaterte anti-legemiddel-antistoffer. I QUILT-3.032 fikk 3 % av pasientene behandlingsrelaterte anti-legemiddel-antistoffer.

Det ble ikke sett noen holdepunkter for at ADA påvirket farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet. Det er imidlertid begrenset mengde data.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av behandling ble evaluert i QUILT-3.032, en enarmet, åpen multisenterstudie hos 100 voksne med BCG-ikke-responderende, høyrisiko NMIBC med CIS og med eller uten Ta/T1-papillær sykdom etter transuretral reseksjon.

Høyrisiko NMIBC-CIS som ikke responderer på BCG, ble definert som vedvarende eller residiverende CIS alene eller med Ta/T1-sykdom innen 12 måneder etter fullført adekvat BCG-behandling. Adekvat BCG-behandling ble definert som administrasjon av minst 5 av 6 doser med et innledende induksjonsregime pluss enten minst 2 av 3 doser med vedlikeholdsbehandling eller minst 2 av 6 doser med et andre induksjonsregime. Før behandlingen hadde alle pasienter med Ta- eller T1-sykdom gjennomgått transuretral reseksjon av blæretumor (TURBT) for å fjerne all resektabel sykdom. Gjenværende CIS der fullstendig reseksjon ikke var mulig, ble fulgurasjon eller kauterisering tillatt. Studien ekskluderte pasienter med tidligere eller tegn på muskelinfiltrerende (dvs. T2, T3 eller T4), lokal avansert, metastatisk og/eller ekstrasvesikal (dvs. urethra, urinleder eller nyrebekken) blærekreft og immunkompromitterte pasienter med pågående kronisk systemisk steroidbehandling (> 10 mg oral prednison daglig eller tilsvarende).

Pasienter som fikk 400 mikrogram ANKTIVA med BCG ukentlig i 6 etterfølgende uker under induksjonsbehandlingsperioden og deretter én gang i uken hver 3. uke ved 4, 7, 10, 13 og 19 måneder (totalt 15 doser) for pasienter med ingen eller lavgradig Ta-sykdom. Forekomst av lavgradig Ta-sykdom krevde en TURBT-prosedyre før instillasjon. Behandlingsutsettelse ble tillatt i opptil 28 dager etter TURBT/biopsi hvis nødvendig. Pasienter med vedvarende CIS eller høygradig Ta-sykdom ved 3 måneder var kvalifisert til å motta et andre induksjonsregime. Pasienter med pågående KR, definert av negative resultater for cystoskopi (med TURBT/biopsier hvis aktuelt) og urincytologi ved 25 måneder var kvalifisert til å motta ytterligere instillasjoner én gang i uken hver 3. etterfølgende uke ved måned 25, 31 og 37 med maksimalt 9 ytterlige instillasjoner. Undersøkelse av tumorstatus ble utført hver 3. måned i opptil to år. Undersøkelse av pågående respons utover måned 24 var i samsvar med lokale standarder. Tilfeldig eller cystoskopisk veiledede biopsier var obligatorisk innen de første 6 månedene etter behandlingsstart for å bekrefte KR.

Det viktigste effektmålet var komplett respons (KR) når som helst via lokal patologivurdering og varighet av respons. KR var definert som:

- Negativ cystoskopi og negativ (inkludert atypisk) urincytologi; eller
- Positiv cystoskopi med biopsipåvist benign eller lavgradig Ta-NMIBC og negativ cytologi; eller
- Negativ cystoskopi med malign urincytologi dersom begge av følgende kriterier oppfylles: i) kreft blir påvist i øvre urinvei eller prostatisk urethra og ii) tilfeldige blærebiopsier er negative.
- Et besøk der en negativ cystoskopi med én eller flere påfølgende manglende, mistenkelige eller maligne urincytologier, og etterfølgende urincytologi er negativ eller atypisk og normal cystoskopi (eller negativ biopsi dersom cystoskopen er mistenkelig eller unormal) anses som komplett respons.

Median alder til pasientene var 73 år (variasjonsbredde: 50–91 år); 87 % var menn, etnisk opprinnelse var hvit (90 %), svart (7 %), asiatisk (1 %), amerikanske/arktiske urfolk (1 %) eller ukjent (1 %) og

pasientene hadde en EKOg-ytelsesstatus ved baseline på 0 (83 %) eller 1 (17 %). Røykestatus ble ikke innhentet i QUILT-3.032. Av det totale antallet pasienter i kliniske studier av ANKTIVA for BCG-ikke-responderende NMIBC var 84 % 65 år eller eldre og 40 % var 75 år eller eldre.

Tumoregenskaper ved inklusjon i studien var CIS uten Ta/T1-papillær sykdom (74 %), CIS med Ta-papillær sykdom (17 %) eller CIS med T1 +/- Ta-papillær sykdom (9 %). Høyrisiko NMIBC-sykdomsstatus ved baseline var 44 % refraktær og 56 % relapsert. Median antall tidligere mottatte BCG-doser var 12 doser (variasjonsbredde: 5–48 doser); 13 % fikk delvis dosering før BCG. Modalitet for cystoskopi-bildedagnostikk ved baseline var kun hvitt lys (63 %), hvitt og blått lys (28 %), smalband (6 %) og ukjent (3 %).

Median varighet av oppfølging var 25,68 måneder. Effektrresultater er oppsummert i tabell 2. Tretti prosent (n = 30) av pasientene fikk et andre induksjonsregime.

Tabell 2: Effektrresultater i QUILT-3.032

	ANKTIVA med BCG (n = 100)
Komplett responsrate (95 % KI)	71 % (61, 80)
Median varighet av komplett respons (n = 71)	26,6 måneder (13,0, 49,9)
Variasjonsbredde i måneder ^a	0,0, 54+ måneder
KR-rate av respondere ved 12 og 24 måneder	
% (n) med KR ved 12 måneder	66 % (47/71)
% (n) med KR ved 24 måneder	42 % (30/71)

+Indikerer pågående respons

a Basert på 71 pasienter som oppnådde en komplett respons på et hvilket som helst tidspunkt; gjenspeiler perioden fra tidspunktet komplett respons ble oppnådd.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ANKTIVA i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved blærekreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Betinget godkjennelse

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Systemisk eksponering for nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) var mindre enn 100 pg/ml etter godkjent anbefalt dosering hos alle pasienter. Dette var under den nedre deteksjonsgrensen for alle pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved intravenøs eller subkutan administrasjon, siden den kliniske systemiske eksponeringen for nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) etter intravesikal administrasjon er minimal.

Det har ikke blitt gjennomført dyrestudier på reproduksjon med ANKTIVA. IL-15-signalveien antas å være involvert i å opprettholde toleransen for fosteret under graviditet. En andre signaliseringsmekanisme for IL-15 har blitt vist i murine modeller av graviditet å øke naturlige drepeceller i livmoren. Dette produserer interferon-gamma (IFN-γ), som forstyrrer maternal toleranse for fosteret og har blitt vist å resultere i økt embryoføtal tap.

Det har ikke blitt gjennomført dyrestudier på fertilitet med nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). I en 13-ukers og 1-månedstudie med gjentatt dosering hos henholdsvis rotter og aper var det ingen betydelig effekt i hanndyr og hunndyrs reproduksjonsorganer. Apene var imidlertid ikke seksuelt modne.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumfosfat
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet av blandingsmidlet til ANKTIVA ved bruk:

- OncoTICE har blitt demonstrert i opptil 2 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.
- BCG-medac har blitt demonstrert i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

ANKTIVA har kun blitt studert med OncoTICE og BCG-medac.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser ved bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml oppløsning i et hetteglass med en serumpropp (klorobutyl-elastomer med et FluroTec B2-40-belegg) og en aluminiumlegeringsforsegling med en gul flip-off-hette i polypropylenplast.

Pakningsstørrelse: 1 endosehetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parenterale legemidler skal visuelt undersøkes for partikler og misfarging før de gis, når det lar seg gjøre med oppløsningen og beholderen. Kast hetteglasset hvis synlige partikler observeres.

Klargjør en suspensjon av BCG i henhold til instruksjonene oppgitt i produsentens preparatomtale for den spesifikke typen BCG som brukes. Kun OncoTICE og BCG-medac skal brukes.

Hent et hetteglass med ANKTIVA (ikke rist), fjern flip-off-hetten og desinfiser proppen. Trekk opp 0,4 ml ANKTIVA ved å bruke en steril kanyle og sprøyte (1–3 ml). Ved å bruke ren teknikk, tilsett ANKTIVA raskt i natriumkloridoppløsningen som inneholder BCG-suspensjonen ved å bruke egnede koblingsstykker og/eller septum (etter behov), avhengig av saltløsningsbeholder som brukes til BCG-suspensjonen. Bland suspensjonen forsiktig.

Eventuelt sølt ANKTIVA BCG-blanding skal rengjøres ved å dekke området med tørkepapir dynket i tuberkulocidalt desinfiseringsmiddel i minst 10 minutter. Ikke anvendt ANKTIVA med BCG og alt utstyr, forbruksvarer og beholdere i kontakt med legemidlet skal håndteres og destrueres som biologisk farlig avfall.

Utsiktet eksponering for ANKTIVA BCG-blanding kan forekomme gjennom selv-inokulasjon, via hudeksponering gjennom et åpent sår eller ved å svelge ANKTIVA med BCG. Eksponering skal ikke gi signifikante negative helseutfall hos friske personer. Ved mistanke om utsiktet selv-inokulering anbefales imidlertid en PPD-hudprøve ved tidspunktet da uhellet skjedde og seks uker senere for å kunne påvise hudtestkonversjon.

Forsiktighetsregler som skal tas for håndtering eller administrering av legemidlet

Standard forsiktighetsregler med personlig verneutstyr er de samme som med BCG. Det er ikke behov for ytterligere forsiktighetsregler for ANKTIVA i tillegg til forsiktighetsreglene for BCG.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/2002/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

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

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

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

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av nogapendekin alfa inbakicept i kombinasjon med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) til behandling av voksne pasienter med BCG-ikke-responderende ikke-muskelinfiltrerende blærekreft (NMIBC) med karsinom in situ (CIS) med eller uten papillære tumorer, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av den pågående, åpne, randomiserte QUILT-2.005 fase 2b-studien for å evaluere effekt og sikkerhet av intravesikal BCG i kombinasjon med nogapendekin alfa inbakicept kontra kun BCG hos pasienter med BCG-naiv NMIBC.	30. juni 2027
For å bekrefte effekt og sikkerhet av nogapendekin alfa inbakicept i kombinasjon med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) til behandling av voksne pasienter med BCG-ikke-responderende ikke-muskelinfiltrerende blærekreft (NMIBC) med karsinom in situ (CIS) med eller uten papillære tumorer, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene, inkludert den 5-årige oppfølgingsperioden for pasienter i den pågående, åpne, enarmede fase II/III QUILT-3.032-studien.	31. desember 2029

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONGMERKING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ANKTIVA 400 mikrogram konsentrat til intravesikalsuspensjon
nogapendekin alfa inbakicept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass (0,4 ml) inneholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dinatriumfosfat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til intravesikalsuspensjon
1 endosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravesikal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

Les pakningsvedlegget for holdbarheten til det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/2002/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ANKTIVA 400 mikrog konsentrat til intravesikalsuspensjon
nogapendekin alfa inbakicept
Til intravesikal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

ANKTIVA 400 mikrogram konsentrat til intravesikalsuspensjon nogapendekin alfa inbakicept

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva ANKTIVA er og hva det brukes mot

ANKTIVA inneholder virkestoffet nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA brukes hos voksne for å behandle en type blærekreft som ikke har spredt seg utenfor blæren. Det brukes hos voksne som ikke har respondert på behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA brukes sammen med BCG og begge gis gjennom urinrøret inn i blæren. For mer informasjon om BCG, se pakningsvedlegget til BCG-legemidlet du vil bli gitt.

Hvordan ANKTIVA virker

Virkestoffet i ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, virker ved å binde seg til et protein i immunsystemet kjent som interleukin-15 (IL-15)-reseptoren. Dette aktiverer celler i immunsystemet som rettes mot og ødelegger celler.

2. Hva du må vite før du gis ANKTIVA

Du skal ikke bli gitt ANKTIVA

- dersom du er allergisk overfor nogapendekin alfa inbakicept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for at kreften blir verre dersom kirurgi for å fjerne hele eller deler av blæren utsettes etter behandling med dette legemidlet.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av ANKTIVA hos barn har ikke blitt fastslått. Du skal ikke bli gitt dette legemidlet dersom du er under 18 år.

Andre legemidler og ANKTIVA

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

Graviditet, amming og prevensjon

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Behandling med ANKTIVA er ikke anbefalt under graviditet. Grunnen til dette er at det ikke er kjent om legemidlet kan skade fosteret.

Amming

ANKTIVA kan benyttes ved amming.

Prevensjon

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen med ANKTIVA og i en uke etter at du fikk siste dose. Legen vil gi deg råd om egnede prevensjonsmetoder.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandling med ANKTIVA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ANKTIVA inneholder kalium og natrium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per hetteglass, dvs så godt som "kaliumfritt".

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du gis ANKTIVA

ANKTIVA vil bli gitt til deg av helsepersonell med opplæring.

Den anbefalte dosen med ANKTIVA er 400 mikrogram. Dette legemidlet gis sammen med BCG.

Administrasjon

Før administrasjon skal du ikke drikke væske i 4 timer før behandlingen gis til deg. ANKTIVA gis med BCG som en intravesikal instillasjon, som er en væske som gis direkte inn i blæren gjennom et tynt, fleksibelt rør (kateter) som føres inn i urinrøret (kanalen der urinen føres ut av kroppen fra blæren). Etter at ANKTIVA og BCG tilføres i blæren, fjernes kateteret fra urinrøret.

Du skal vente i 2 timer etter at du blir gitt legemidlet før du tømmer blæren (dvs. urinerer). Dersom du ikke klarer holde blandingen inne i to timer, vil du få lov å tømme blæren tidligere uten å måtte gjenta dosen.

Behandlingens varighet

Induksjonsbehandling

- Du vil få en dose med ANKTIVA med BCG én gang i uken i 6 uker. Dette er kjent som induksjonsbehandling.

Dersom første runde med induksjonsbehandling ikke virker fullt ut etter 3 måneder, er det mulig du får en ny kur (kalt reinduksjon) med ANKTIVA med BCG én gang i uken i 6 uker til.

Vedlikeholdsbehandling

- Dersom induksjonsbehandlingen var vellykket, vil du få én dose med ANKTIVA med BCG én gang i uken i 3 uker ved måned 4, 7, 10, 13 og 19. Dette utgjør total 15 vedlikeholdsdoser.

- Dersom det ikke er tegn på kreft på måned 25 eller senere, er det mulig du vil få ANKTIVA med BCG én gang i uken i 3 uker ved måned 25, 31 og 37. Maksimalt 9 ekstra doser kan gis. Svulstens respons på behandlingen vil bli evaluert minst hver 3. måned i opptil 24 måneder.
- Legen kan anbefale å slutte med ANKTIVA med BCG i disse situasjonene:
 - o dersom sykdommen vedvarer etter reinduksjonsbehandlingen,
 - o dersom sykdommen vender tilbake eller blir verre,
 - o dersom du opplever alvorlige bivirkninger eller
 - o dersom du har fått behandling i 37 måneder.

Dersom du slutter å få ANKTIVA

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med lege.

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er sett hos pasienter som fikk ANKTIVA sammen med BCG.

Blæreirritasjon (som svie eller ubehag) kan oppstå under behandlingen, mens legemidlet er i blæren, eller etter at du urinerer. Du kan også legge merke til blod i urinen i opptil 24 timer etter behandlingen. Disse symptomene er vanligvis milde og midlertidige. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom symptomene er alvorlige eller varer lenge.**

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

- Smerter eller ubehag ved urinering (dysuri)
- Hyppige, små mengder med urin (pollakisuri)
- Blod i urinen (hematuri) og blærebetennelse med blødning (hemoragisk cystitt)
- En plutselig sterk vannlatingstrang (imperios miksjonstrang)
- Tretthet (fatigue)
- Urinveisinfeksjon
- Frysninger
- Feber (pyreksi)
- Muskel-skjelettsmerter, ryggsmarter, flanksmerter og smerter i arm eller ben

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Plutselig rykning i blæren (blærespasme), vansker med å tømme blæren (urinretensjon), forsinket vannlating, mye vannlating om natten (nokturi), nedre urinveissymptomer, dårlig urinstrøm (reduert urinstrøm), manglende evne til å kontrollere urinering (urinlekkasje), blærebetennelse (cystitt), blærebetennelse som ikke er forårsaket av infeksjon (ikke-infeksiøs cystitt), urinveissmerter, urinveisubehag, blæresmerter, blæreubehag, blæreirritasjon, akutt og ukontrollert behov for å late vannet (overaktiv blære), hvite blodceller i urinen (leukocyturi), kreftceller i urinen
- Kortpustethet eller pustevansker (dyspné), brystsmarter
- Lymfeknutehevelse (lymfadenopati)
- Kvalme
- Nattesvette
- Diaré
- Hodepine
- Redusert matlyst
- Hudkløe (pruritus)
- Utslett
- Muskelsvakhet
- Penissmerter, svie i penis, betennelse i prostata (prostatitt), forstørret prostata ikke knyttet til kreft (benign prostatahyperplasi), vulvovaginal svie
- Dehydrering

- Oppkast
- Influensalignende sykdom
- Bakterier i urinen uten symptomer (asymptomatisk bakteriuri) og positiv bakterietest i urinen (bakteriuri)
- Lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall røde blodceller forårsaket av uvanlig store røde blodceller (makrocytær anemi), forhøyet kreatinin sett i blodprøver, økt antall blodceller i blodet (leukocytose), bakterier i blodet (bakteriemi)
- Svimmelhet
- Forstoppelse
- Muskelsmerter/-ømhet og smerter (myalgi), magesmerter, smerter i nedre del av magen og smerter like ovenfor underlivsbenet (suprapubiske smerter)
- Leddsmerter (artralgi)
- Blodforgiftning (sepsis)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Nedsatt filtrering i nyrene (redusert glomerulær filtrasjonshastighet)
- Unormal urin
- Økte avfallsstoffer i blodet (økt blodurea)
- Hyppig vannlating (polyuri)
- Unormal utflod fra penis
- Leddsmerter (artritt)
- Ømhet på behandlingsstedet (smerter på instillasjonsstedet)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer ANKTIVA

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP.

ANKTIVA vil bli oppbevart på sykehuset eller klinikken. Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ANKTIVA

- Virkestoff er nogapendekin alfa inbakicept. Ett hetteglass på 0,4 ml inneholder 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumfosfat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid. Se avsnitt 2 “ANKTIVA inneholder kalium og natrium”.

Hvordan ANKTIVA ser ut og innholdet i pakningen

Legemidlet er en klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning.

Legemidlet er tilgjengelig i en eske som inneholder 1 endosehetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrering av legemidlet

Anbefalt dosering for ANKTIVA er 400 mikrogram, gitt intravesikalt som en blanding med BCG med en anbefalt dosering på 50 ml inn i blæren via et kateter. Etter at instillasjonen er fullført, fjernes kateteret. ANKTIVA i kombinasjon med BCG-blandingsmiddel forblir i blæren i 2 timer og tømmes så ut. Pasienter som ikke er i stand til å beholde suspensjonen i 2 timer skal gis tillatelse til å tømme blæren tidligere, om nødvendig. Ikke gjenta dosen hvis pasienten tømmer blæren før det har gått 2 timer.

Se preparatomtalen for BCG for informasjon om retensjon i blæren og pasientstilling under blæreinstillasjon.

Stabilitet ved bruk

Kjemisk og fysisk stabilitet av blandingsmidlet til ANKTIVA ved bruk:

- OncoTICE har blitt demonstrert i opptil 2 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.
- BCG-medac har blitt demonstrert i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

ANKTIVA har kun blitt studert med OncoTICE og BCG-medac.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser ved bruk brukerens ansvar.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parenterale legemidler skal visuelt undersøkes for partikler og misfarging før de gis, når det lar seg gjøre med oppløsningen og beholderen. Kast hetteglasset hvis synlige partikler observeres.

Klargjør en suspensjon av BCG i henhold til instruksjonene oppgitt i produsentens preparatomtale for den spesifikke typen BCG som brukes. Kun OncoTICE og BCG-medac skal brukes.

Hent et hetteglass med ANKTIVA (ikke rist), fjern flip-off-hetten og desinfiser proppen. Trekk opp 0,4 ml ANKTIVA ved å bruke en steril kanyle og sprøyte (1–3 ml). Ved å bruke ren teknikk, tilsett ANKTIVA raskt i natriumkloridoppløsningen som inneholder BCG-suspensjonen ved å bruke egnede koblingsstykker og/eller septum (etter behov), avhengig av saltløsningsbeholder som brukes til BCG-suspensjonen. Bland suspensjonen forsiktig.

Eventuelt sølt ANKTIVA BCG-blanding skal rengjøres ved å dekke området med tørkepapir dynket i tuberkulocidalt desinfiseringsmiddel i minst 10 minutter. Ikke anvendt ANKTIVA med BCG og alt utstyr, forbruksvarer og beholdere i kontakt med legemidlet skal håndteres og destrueres som biologisk farlig avfall.

Utilsiktet eksponering for ANKTIVA BCG-blanding kan forekomme gjennom selv-inokulasjon, via hudeksponering gjennom et åpent sår eller ved å svelge ANKTIVA med BCG. Eksponering skal ikke gi signifikante negative helseutfall hos friske personer. Ved mistanke om utilsiktet selv-inokulering anbefales imidlertid en PPD-hudprøve ved tidspunktet da uhellet skjedde og seks uker senere for å kunne påvise hudtestkonversjon.

Forsiktighetsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Standard forsiktighetsregler med personlig verneutstyr er de samme som for BCG. Det er ikke behov for ytterligere forsiktighetsregler for ANKTIVA i tillegg til forsiktighetsreglene for BCG.

VEDLEGG IV

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

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

- **Betinget markedsføringstillatelse**

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