

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat till intravesikal suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska (0,4 ml) innehåller 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept är ett komplex bestående av två nogapendekin alfa som är bundna till inbakicept, och som har framställts i en cellinje från kinesisk hamsterovarie (CHO-K1) med rekombinant teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till intravesikal suspension.

Nogapendekin alfa inbakicept är en klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning, pH 7,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ANKTIVA i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-BCG-responsiv icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (NMIBC), med karcinoma *in situ* (CIS) med eller utan papillära tumörer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Induktionsbehandling

ANKTIVA rekommenderas i en dos på 400 mikrogram, som administreras intravesikalt som en blandning med BCG vid en rekommenderad dos på 50 ml en gång i veckan i 6 veckor. En andra induktionsomgång (reinduktion) kan administreras vid kvarstående CIS ± höggradig Ta-tumör vid den första bedömningen efter induktion (vecka 12) (se avsnitt 4.4 angående att återigen överväga cystektomi hos patienter med kvarvarande sjukdom). Se avsnitt 5.1 för farmakodynamiska egenskaper.

Underhållsbehandling

Efter induktionsbehandling med BCG och ANKTIVA rekommenderas fortsatt behandling med en dos på 400 mikrogram, som administreras intravesikalt tillsammans med BCG en gång i veckan under 3 på varandra följande veckor efter 4, 7, 10, 13 och 19 månader (totalt 15 doser), för patienter utan sjukdom eller med lågradig Ta-tumör.

Förekomst av lågradig Ta-tumör kräver transuretral resektion av urinblåsetumör (TURB) före instillation. Behandling kan vid behov fördröjas med upp till 28 dagar efter TURB-ingreppet. För patienter med pågående komplett respons, definierat som negativa resultat vid cystoskopi [med TURB/biopsier enligt vad som är tillämpligt] och urincytologi månad 25 och senare, kan underhållsinstillationer med ANKTIVA och BCG administreras en gång per vecka under 3 på varandra följande veckor vid månad 25, 31 och 37, med upp till maximalt 9 ytterligare instillationer. Bedömning av tumörstatus ska utföras var tredje månad i upp till 24 månader. Bedömning av pågående respons efter månad 24 ska ske enligt lokala riktlinjer.

Den rekommenderade behandlingstiden är tills persisterade sjukdom konstaterats efter den senaste induktionscykeln (initial eller andra induktion om det administrerats), sjukdomsrecidiv eller progression (nytt CIS och/eller sjukdom i tumörstadium T1 eller högre), oacceptabel toxicitet, eller en maximal behandlingstid på 37 månader.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs i den äldre populationen.

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ANKTIVA för en pediatrika population för barn i åldern 0 till under 18 år för indikationen icke-BCG-responsiv NMIBC CIS med eller utan papillära tumörer.

Administreringssätt

Intravesikal användning.

Får ej skakas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före intravesikal administrering finns i avsnitt 6.6.

ANKTIVA administreras intravesikalt med BCG i urinblåsan via en kateter. Koppla en kateter direkt till suspensionsbehållaren eller använd en 50 ml-spruta kopplad till en nål/koppling av lämplig storlek, dra upp blandningen med 50 ml ANKTIVA och BCG och koppla den till en urinvägskateter. Instillera blandningen genom urinvägskatetern och in i urinblåsan.

När instillationen är slutförd avlägsnas katetern. Blandningen med ANKTIVA i kombination med BCG ska kvarhållas i urinblåsan i 2 timmar och därefter tömmas. Patienter som inte kan hålla kvar suspensionen i 2 timmar ska vid behov tillåtas att tömma urinblåsan tidigare. Dosen ska inte upprepas om patienten tömmer urinblåsan före 2 timmar.

Information om retentionstid i urinblåsan och patientens position under urinblåseinstillation finns i produktresumén för BCG.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Endast för intravesikal användning. ANKTIVA ska INTE administreras subkutant, intravenöst eller intramuskulärt.

Allvarliga systemiska BCG-infektioner/reaktioner

Möjlig förekomst av allvarliga systemiska BCG-infektioner, med behov av tuberkulosbehandling bör beaktas innan BCG-behandling initieras. Se produktresumén för den specifika BCG som används.

Risk för progression till muskelinvasiv och metastaserande urinblåsecancer vid fördröjd cystektomi

Att fördröja cystektomi hos patienter med icke-BCG-responsiv NMIBC med CIS, med eller utan papillära tumörer, som behandlas med ANKTIVA i kombination med BCG kan leda till utveckling av muskelinvasiv eller metastaserande urinblåsecancer.

Av de 100 patienter med icke-BCG-responsiv CIS som behandlades med ANKTIVA i kombination med BCG i QUILT-3.032 och som kunde bedömas, progredierade 10 % (n = 10; 95 % KI 4,9–17,6 %) till muskelinvasiv (tumörstadium T2 eller högre) urinblåsecancer, inklusive 2 fall som förekom under behandlingsperioden. Bland dessa 10 patienter, uppnådde 3 komplett respons (CR) före progression (behandlingsperiod 16,1–108,0 veckor), medan 7 inte hade uppnått CR (behandlingsperiod 5,3–24,1 veckor). Fyra av dessa 7 patienter utan CR fick en andra induktion (reinduktion). Hos fyra patienter fastställdes progression vid cystektomitillfället. Mediantiden mellan fastställande av kvarstående eller återkommande CIS och progression till muskelinvasiv sjukdom var 224 dagar (intervall: 0–854). Bland alla studiedeltagare i QUILT-3.032 med upp till 63,5 månader uppföljning hade 5 % av deltagarna utvecklat metastaserande sjukdom efter 24 månader (ingen efter 12 månader). Progression till muskelinvasiv eller metastaserande sjukdom förekom hos fem av sjuttio (5/70) patienter som inte genomgick en reinduktion, och fem av trettio (5/30) patienter som fick en andra induktionsomgång (reinduktion). Hos de patienter som genomgick en andra induktion (n = 30; 30 %) var CR-frekvensen 50 % (95 % KI: 31,3; 68,7) och varaktigheten av responsen (DoR) var 12,0 månader (95 % KI: 3,9; 21,5). I subgruppen patienter som inte behövde en andra induktion (n = 70) var CR-frekvensen 80 % (95 % KI: 68,7; 88,6) och DoR 28,7 månader (95 % KI: 20,7; ej uppnådd).

Om patienter med CIS som är medicinskt lämpade för cystektomi inte har uppnått CR (frånvaro av sjukdom eller lågggradig Ta-tumör) efter en induktionsbehandling med ANKTIVA i kombination med BCG vid 12-veckorsbedömningen, bör cystektomi återigen övervägas som alternativ till reinduktion (se avsnitt 4.2). Risken för att utveckla muskelinvasiv eller metastaserande urinblåsecancer ökar ju längre man dröjer med cystektomi vid kvarstående CIS.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i en vecka efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användning av behandlingen hos gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktion har inte utförts med ANKTIVA, men i graviditetsmodeller hos mus ökar IL-15-signalvägen antalet naturliga mördarceller i livmodern, vilket leder till produktion av interferon-gamma (IFN- γ). Detta stör moderns tolerans mot fostret och leder till ökad embryofetal förlust (se avsnitt 5.3). Dessa resultat indikerar en potentiell risk. Behandling rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering (se avsnitt 5.2) hos den ammande kvinnan av nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) efter intravesikal administrering är försumbar (under kvantifieringsgränsen). Det finns inga data om förekomst av nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) i bröstmjolk, eller om dess effekter på det ammade barnet, eller på mjölkproduktionen. Behandlingen kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska uppgifter om vilken effekt behandlingen har på fertilitet. Inga effekter på fertilitet förväntas eftersom systemisk exponering för nogapendekin alfa inbakicept efter intravesikal administrering ligger under kvantifieringsgränsen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna från QUILT-3.032 var: dysuri (35 %), hematuri (35 %), pollakiuri (32 %), urinvägsinfektion (24 %), miktionssträngningar (22 %), utmattning (20 %), frossa (13 %), muskuloskeletal smärta (11 %) och pyrexia (10 %). De biverkningsfrekvenser som presenteras kan eventuellt inte endast tillskrivas läkemedlet utan kan även påverkas av den underliggande sjukdomen eller av andra läkemedel som används i kombination.

Fler än en patient upplevde följande biverkningar av grad ≥ 3 : urinvägsinfektion (4 patienter, 2 %), bakteriemi (2 patienter, 1 %), sepsis (2 patienter, 1 %), hematuri (5 patienter, 3 %), muskuloskeletal smärta (2 patienter, 1 %) och myalgi (2 patienter, 1 %).

Fler än en patient upplevde följande allvarliga biverkningar: urinvägsinfektion (3 patienter, 2 %), bakteriemi (2 patienter, 1 %) och hematuri (5 patienter, 3 %).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Tabell 1 anger vilka biverkningar som förekom i en klinisk studie (n = 180) där ANKTIVA administrerades i kombination med BCG till patienter (i åldern 46–93 år).

Biverkningsfrekvens definierades enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och efter frekvens.

Tabell 1: Biverkningar av ANKTIVA i kombination med BCG

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Urinvägsinfektion
	Vanliga	Cystit Bakteriuri ^a Bakteremi Sepsis
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi ^b Leukocytos Lymfkörtelförstoring
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit Uttorkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel Huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Andnöd
Magtarmkanalen	Vanliga	Lös avföring Illamående Buksmärta ^c Förstoppning Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Nattsvetteningar Pruritus Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Myalgi ^e Artralgi Muskulär svaghet
	Mindre vanliga	Artrit
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Hematuri ^f Dysuri Pollakiuri Miktionssträngningar
	Vanliga	Urinblåsespasm Icke-infektiös cystit Nokturi Urininkontinens Urinvägssmärta ^g Urinretention Urinblåsesmärta ^h Trängningsinkontinens Symtom i nedre urinvägar Startsvårigheter vid urinering Minskat urinflöde Leukocyturi ⁱ
	Mindre vanliga	Avvikelse i urinen Polyuri Sänkt glomerulär filtreringshastighet Förhöjt urea i blodet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Genitaliesmärta ^j Prostatit Benign prostatahyperplasi
	Mindre vanliga	Flytning från penis
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Utmattning Frossa Pyrexia
	Vanliga	Influensaliknande sjukdom Bröstmärta
	Mindre vanliga	Smärta vid instillationsstället
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinin Förekomst av cancerceller i urin
^a innefattar bakteriuri, asymtomatisk bakteriuri och positivt bakterieprov ^b innefattar anemi och makrocytär anemi ^c innefattar buksmärta, lågt sittande buksmärta och suprapubisk smärta ^d innefattar muskuloskeletal smärta, ryggsmärta, flanksmärta och smärta i extremitet ^e innefattar myalgi och smärta ^f innefattar hematuri, haemorragisk cystit och förekomst av blod i urin ^g innefattar urinvägssmärta och obehag i urinvägar ^h innefattar urinblåsesmärta, obehag i urinblåsa och urinblåseirritation ⁱ innefattar leukocyturi och vita blodkroppar i urin ^j innefattar penissmärta, svidande känsla i penis, svidande känsla i vulva och vagina		

Immunrelaterade biverkningar

Med tanke på att nogapendekin alfa inbakicept har en immunaktiverande verkningsmekanism kan immunrelaterad toxicitet inte uteslutas, även om den systemiska exponeringen efter intravesikal administrering ligger under kvantifieringsgränsen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Det finns inga data som tyder på att en överdos skulle leda till andra symtom än de biverkningar som beskrivits. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Interleukiner, ATC-kod: L03AC03

Verkningsmekanism

Nogapendekin alfa inbakicept är en IL-15-receptoragonist. IL-15 signalerar via en heterotrimerisk receptor som består av den gemensamma gammakedjan (γ c-subenheten), betakedjan (β c-subenheten) samt den IL-15-specifika alfa-kedjesubenheten IL-15-receptor α . IL-15 trans-presenteras av IL-15-receptor α till den delade IL-2/IL-15-receptorn (β c och γ c) på ytan av CD4⁺- och CD8⁺-T-celler samt NK-celler.

När nogapendekin alfa inbakicept binder till dess receptor leder det till proliferation och aktivering av NK-celler, CD4+- och CD8+-T-celler samt minnes-T-celler, utan proliferation av immunsuppressiva Treg-celler.

Farmakodynamisk effekt

Immunogenicitet

I QUILT-2.005 fas 2b förekom behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedlet hos 5 % av patienterna. I QUILT-3.032 förekom behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedlet hos 3 % av patienterna.

Inga tecken på att antikropparna mot läkemedlet påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades. Data är dock begränsade.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av behandlingen utvärderades i QUILT-3.032, en enarmad, öppen, multicenterstudie på 100 vuxna med icke-BCG-responsiv, högrisk NMIBC med CIS, med eller utan Ta/T1 papillär sjukdom efter transuretral resektion.

Icke-BCG-responsiv högrisk-NMIBC-CIS definierades som enbart persisterande eller återkommande CIS eller tillsammans med Ta/T1-sjukdom, inom 12 månader efter genomförd adekvat BCG-behandling. Adekvat BCG-behandling definierades som administrering av minst 5 av 6 doser av en initial induktionsbehandling samt antingen minst 2 av 3 doser underhållsbehandling eller minst 2 av 6 doser av en andra induktionsbehandling. Före behandling hade alla patienter med Ta- eller T1-sjukdom genomgått transuretral resektion av urinblåsetumör (TURB) för att avlägsna all resektierbar sjukdomsvävnad. Kvarvarande CIS som inte kunde resektas, fulgureras eller kauteriseras fullständigt tilläts. Studien exkluderade patienter med anamnes eller tecken på muskelinvasiv (dvs. T2, T3, T4), lokalt avancerad, metastaserande och/eller extravesikal (dvs. urinrör, urinledare eller njurbäcken) urinblåsecancer samt immunsupprimerade patienter med fortgående kronisk systemisk steroidbehandling (> 10 mg peroral prednison dagligen eller motsvarande).

Patienterna fick 400 mikrogram ANKTIVA med BCG en gång i veckan under 6 på varandra följande veckor under induktionsbehandlingsperioden och därefter en gång i veckan var 3:e vecka efter 4, 7, 10, 13 och 19 månader (totalt 15 doser) för patienter utan eller med låggradig Ta-sjukdom. Förekomst av låggradig Ta-sjukdom krävde att ett TURB-ingrepp utfördes före instillationen. Fördröjd behandling tilläts vid behov i upp till 28 dagar efter TURB/biopsi. Patienter med persisterande CIS eller höggradig Ta-sjukdom efter 3 månader fick en andra induktionsbehandling. Patienter med fortgående CR, definierat som negativa resultat vid cystoskopi (med TURB/biopsier enligt vad som var tillämpligt) och urinocytologi efter 25 månader fick ytterligare instillationer en gång i veckan under 3 på varandra följande veckor under månad 25, 31 och 37, upp till maximalt 9 ytterligare instillationer. Tumörstatus bedömdes var tredje månad i upp till två år. Bedömning av fortgående respons efter 24 månader skedde enligt lokala riktlinjer. Slumpmässiga eller cystoskopistyrda biopsier krävdes under de första 6 månaderna efter behandlingsstart för att bekräfta CR.

Det primära effektmåttet var komplett respons (CR) vid något tillfälle via lokal patologisk granskning samt responsens varaktighet. CR definierades som:

- Negativ cystoskopi och negativ (inklusive atypisk) urinocytologi eller
- Positiv cystoskopi med biopsiverifierad benign eller låggradig Ta-NMIBC och negativ urinocytologi eller
- Negativ cystoskopi med malign urinocytologi om båda följande kriterier är uppfyllda: i) cancer har påvisats i övre urinvägarna eller i prostatisk uretra och ii) slumpmässiga urinblåsebiopsier är negativa.
- Ett besök där negativ cystoskopi i kombination med en eller flera på varandra följande saknade, suspekta eller maligna urinocytologier, där efterföljande urinocytologi är negativ

eller atypisk och cystoskopi är normal (eller negativ biopsi om cystoskopi är suspekt eller avvikande), betraktas som komplett respons.

Patienternas medianålder var 73 år (intervall 50–91 år), 87 % var män, etnisk tillhörighet: vita (90 %), svarta (7 %), asiatiska (1 %), amerikansk ursprungsbefolkning (1 %) eller okänd (1 %). Patienterna hade en ECOG-status vid baseline på 0 (83 %) eller 1 (17 %). Status angående rökning samlades inte in i QUILT-3.032. Av det totala antalet patienter i kliniska studier av ANKTIVA för icke-BCG-responsiv NMIBC var 84 % 65 år eller äldre och 40 % var 75 år eller äldre.

Tumöregenskaper vid studiestart var CIS utan papillär sjukdom i tumörstadium Ta/T1 (74 %), CIS med papillär sjukdom i tumörstadium Ta (17 %) eller CIS med papillär sjukdom i tumörstadium T1 ± Ta (9 %). Status för högrisk-NMIBC vid baseline var 44 % refraktär och 56 % recidiverande. Medianantalet tidigare givna BCG-doser var 12 (intervall 5–48); 13 % fick partiell dos före BCG. Cystoskopimetod som användes vid baseline var enbart vitt ljus (63 %), vitt och blått ljus (28 %), smalband (6 %) och okänt (3 %).

Median uppföljningstid var 25,68 månader. Effektnesultatet sammanfattas i tabell 2. Trettio procent (n = 30) av patienterna fick en andra induktionsbehandling.

Tabell 2: Effektnesultat i QUILT-3.032

	ANKTIVA med BCG (n = 100)
Komplett responsfrekvens (95 % KI)	71 % (61; 80)
Median varaktighet av komplett respons (DoR) (n = 71)	26,6 månader (13,0; 49,9)
Intervall i månader ^a	0,0; 54+ månader
Andel patienter med komplett respons efter 12 och 24 månader	
% (n) med CR efter 12 månader	66 % (47/71)
% (n) med CR efter 24 månader	42 % (30/71)

+ anger fortgående respons

a Baserat på 71 patienter som uppnådde komplett respons vid något tillfälle; återger perioden från den tidpunkt komplett respons uppnåddes.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ANKTIVA för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av urinblåsecancer. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Systemisk exponering för nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) var mindre än 100 pg/ml efter den godkända rekommenderade dosen för samtliga patienter. Detta låg under den nedre kvantifieringsgränsen för samtliga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet med intravenös eller subkutan administrering visade inte några särskilda risker för människa eftersom systemisk exponering för nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) efter intravesikal administrering är försumbar.

Reproduktionsstudier på djur har inte genomförts med ANKTIVA. IL-15-signalvägen anses vara involverad i att upprätthålla tolerans mot fostret under graviditet. En sekundär signaleringsmekanism för IL-15 har i graviditetsmodeller hos mus visats öka antalet naturliga mördarceller i livmodern. Detta leder till produktion av interferon-gamma (IFN- γ), vilket stör moderns tolerans mot fostret och har visats leda till ökad förekomst av embryofetal förlust.

Fertilitetsstudier på djur har inte genomförts med nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). I en 13-veckors och en 1-månads toxikologistudie med upprepad dos i råtta respektive apa observerades inga effekter på manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan. Aporna var dock inte könsmogna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfat
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för blandningen av ANKTIVA och:

- OncoTICE har visats vara stabil i upp till 2 timmar vid 2–8 °C, skyddad från ljus.
- BCG-medac har visats vara stabil i upp till 24 timmar vid 2–8 °C, skyddad från ljus.

ANKTIVA har endast studerats i kombination med OncoTICE och BCG-medac.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-, rekonstitutions- eller spädningssmetoden utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsbetingelser vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,4 ml lösning i en injektionsflaska av glas med en serumpropp (klorbutylelastomer med Flurotec B2-40-beläggning) och en förslutning av aluminiumlegering med ett gult flip-off-lock av polypropen.

Förpackningsstorlek: 1 endosflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, när så är möjligt med avseende på lösning och behållare. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.

Förbered en BCG-suspension enligt anvisningarna i produktresumén för det specifika BCG-preparat som används. Endast OncoTICE och BCG-medac bör användas.

Ta fram en injektionsflaska med ANKTIVA (skaka inte), ta av flip-off-locket och desinfektera proppen. Dra upp 0,4 ml ANKTIVA med en steril kanyl och spruta (1–3 ml). Använd aseptisk teknik och tillsätt ANKTIVA omedelbart till natriumkloridlösningen som innehåller BCG-suspensionen, med hjälp av lämpliga kopplingar och/eller septum (efter behov), beroende på vilken saltlösningsbehållare som används för BCG-suspensionen. Blanda suspensionen försiktigt.

Spill av ANKTIVA–BCG-blandningen ska rengöras genom att området täcks med pappershanddukar indränkta i ett tuberkulosdödande desinfektionsmedel i minst 10 minuter. Oanvänd ANKTIVA med BCG samt all utrustning, allt förbrukningsmaterial och allt avfall som kommit i kontakt med blandningen ska hanteras och kasseras som biologiskt riskavfall.

Oavsiktlig exponering för ANKTIVA–BCG-blandningen kan inträffa genom självinokulation, hudexponering via ett öppet sår eller genom oavsiktligt intag av ANKTIVA med BCG. Exponering bör inte ge upphov till betydande negativa hälsoeffekter hos friska personer. Vid misstänkt oavsiktlig självinokulation rekommenderas dock att ett PPD-test görs vid händelsetillfället samt sex veckor senare för att upptäcka eventuella förändringar.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Standardmässiga försiktighetsåtgärder avseende personlig skyddsutrustning är samma som för BCG. Inga ytterligare försiktighetsåtgärder krävs för ANKTIVA utöver de som gäller för BCG.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2002/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkaren av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

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

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

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för nogapendekin alfa inbakicept i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) för behandling av vuxna patienter med icke-BCG-responsiv icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (NMIBC) med karcinoma <i>in situ</i> (CIS), med eller utan papillära tumörer, ska innehavaren av godkännande för försäljning skicka in resultaten från den pågående öppna, randomiserade QUILT-2.005 fas 2b-studien, för att utvärdera effekt och säkerhet av intravesikal BCG i kombination med nogapendekin alfa inbakicept jämfört med endast BCG hos patienter med BCG-naiv NMIBC.	30 juni 2027
För att bekräfta effekt och säkerhet för nogapendekin alfa inbakicept i kombination med Bacillus Calmette-Guérin (BCG) för behandling av vuxna patienter med icke-BCG-responsiv icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (NMIBC) med karcinoma <i>in situ</i> (CIS), med eller utan papillära tumörer, ska innehavaren av godkännande för försäljning skicka in de slutliga resultaten, inklusive den femåriga uppföljningsperioden för patienterna i den pågående öppna, enarmade fas II/III-studien QUILT-3.032.	31 december 2029

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGENS MÄRKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat till intravesikal suspension
nogapendekin alfa inbakicept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska (0,4 ml) innehåller 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriumfosfat, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till intravesikal suspension
1 endosflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravesikal användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Information om hållbarhet för det rekonstituerade läkemedlet finns i bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2002/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKANS MÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ANKTIVA 400 µg koncentrat till intravesikal suspension
nogapendekin alfa inbakicept
Intravesikal användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,4 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ANKTIVA 400 mikrogram koncentrat till intravesikal suspension nogapendekin alfa inbakicept

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad ANKTIVA är och vad det används för

ANKTIVA innehåller det aktiva ämnet nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA används hos vuxna för att behandla en typ av urinblåsecancer som inte har spritt sig utanför urinblåsan. Det används hos vuxna som inte har svarat på behandling med Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA används tillsammans med BCG och båda ges via urinröret in i urinblåsan. Mer information om BCG finns i bipacksedeln för det BCG-läkemedel du får.

Hur ANKTIVA fungerar

Det aktiva ämnet i ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, verkar genom att binda till ett protein i immunsystemet som kallas interleukin-15-receptorn (IL-15). Detta aktiverar immunsystemets celler att söka upp och förstöra cancerceller.

2. Vad du behöver veta innan du får ANKTIVA

ANKTIVA ska inte ges

- om du är allergisk mot nogapendekin alfa inbakicept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Det finns en risk för att din cancer försämras om en operation för att avlägsna hela eller delar av urinblåsan dröjer efter behandling med detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt hos ANKTIVA för barn har inte fastställts. Du ska inte ges detta läkemedel om du är under 18 år.

Andra läkemedel och ANKTIVA

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

Graviditet, amning och preventivmedel

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Behandling med ANKTIVA rekommenderas inte under graviditet. Detta beror på att det inte är känt om läkemedlet kan skada fostret.

Amning

ANKTIVA kan användas under amning.

Preventivmedel

Om du är en kvinna som kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel under behandling med ANKTIVA och i en vecka efter att du fått den sista dosen. Din läkare kommer att ge dig råd om lämpliga preventivmetoder.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med ANKTIVA har ingen eller minimal påverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

ANKTIVA innehåller kalium och natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur ANKTIVA ges

ANKTIVA kommer att ges till dig av utbildad sjukvårdspersonal.

Rekommenderad dos ANKTIVA är 400 mikrogram. Läkemedlet ges tillsammans med BCG.

Administrering

Du ska inte dricka någon vätska under en period på 4 timmar före behandlingen. ANKTIVA ges tillsammans med BCG som en intravesikal instillation, vilket innebär att läkemedelslösningen ges direkt i urinblåsan genom en tunn, flexibel slang (kateter) som förs in i urinröret (det rör som leder urinen ut ur kroppen från urinblåsan). När ANKTIVA och BCG har administrerats i urinblåsan tas katetern ut ur urinröret.

Du ska vänta 2 timmar efter att du har fått läkemedlet innan du tömmer urinblåsan (dvs. urinerar/kissar). Om du inte kan hålla kvar blandningen i två timmar får du tömma urinblåsan tidigare, utan att dosen behöver ges igen.

Behandlingens varaktighet

Induktionsbehandling

- Du kommer att få en dos ANKTIVA med BCG en gång i veckan i 6 veckor. Detta kallas induktionsbehandling.

Om den första induktionsbehandlingsomgången inte ger full effekt efter 3 månader kan du få en andra omgång (så kallad reinduktion) av ANKTIVA med BCG en gång i veckan i ytterligare 6 veckor.

Underhållsbehandling

- Om induktionsbehandlingen lyckats kommer du att få en dos ANKTIVA med BCG en gång i veckan i 3 veckor efter 4, 7, 10, 13 och 19 månader. Detta blir totalt 15 underhållsdoser.
- Om det inte finns några tecken på cancer månad 25 eller senare, kan du få ANKTIVA med BCG en gång i veckan i 3 veckor vid månad 25, 31 och 37. Maximalt 9 ytterligare doser kan ges. Hur din tumör svarar på behandlingen kommer att utvärderas minst var tredje månad i upp till 24 månader.
- Din läkare kan rekommendera att behandling med ANKTIVA och BCG ska avslutas i följande situationer:
 - o om sjukdomen är kvar efter en andra induktionsbehandling
 - o om sjukdomen kommer tillbaka eller försämras
 - o om du får allvarliga biverkningar
 - o om du har fått behandling i 37 månader

Om du slutar att få ANKTIVA

Avbryt inte denna behandling utan att tala med din läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har observerats hos patienter som fått ANKTIVA tillsammans med BCG.

Irritation i urinblåsan (till exempel sveda eller obehag) kan uppstå under behandlingen, medan läkemedlet finns i din urinblåsa eller efter att du har urinerat. Du kan även se blod i urinen i upp till 24 timmar efter behandlingen. Dessa symtom är vanligtvis lindriga och övergående. **Om dina symtom är allvarliga eller varar länge, tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska.**

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

- Smärta eller obehag vid urinering (dysuri)
- Tåta urinträngningar med små urinmängder (pollakisuri)
- Blod i urinen (hematuri) och urinblåseinflammation med blödning (hemorragisk cystit)
- Plötslig och starkt behov att urinera (miktionsträngningar)
- Trötthet (utmattning)
- Urinvägsinfektion
- Frossa
- Feber (pyrexia)
- Muskel- och ledvärk (muskuloskeletal smärta), ryggvärk, värk i sidan av bålen/ryggen (flanksmärta) och värk i armar eller ben

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Plötslig sammandragning i urinblåsan (urinblåsespasm), svårighet att tömma urinblåsan (urinretention), svårighet att börja kissa, frekvent behov av nattlig urinering (nokturi), symtom i nedre urinvägar, minskat urinflöde (svag urinstråle), oförmåga att kontrollera urinering (urininkontinens), urinblåseinflammation (cystit), urinblåseinflammation som inte orsakats på infektion (icke-infektiös cystit), urinvägsmärta, obehagskänsla i urinvägar, urinblåsesmärta, obehagskänsla i urinblåsa, urinblåseirritation, plötsligt och okontrollerbart behov att kissa (trängningsinkontinens), vita blodkroppar i urinen (leukocyturi), cancerceller i urinen
- Andfäddhet, andnöd eller andningssvårigheter (dyspné), bröstsmärta
- Svullna lymfkörtlar (lymfkörtelförstoring)
- Illamående
- Nattsvevningar
- Diarré
- Huvudvärk

- Minskad aptit
- Kliande hud (pruritus)
- Hudutslag
- Muskulär svaghet
- Penissmärta, svidande känsla i penis, inflammation i prostatakörteln (prostatit), förstörd prostatakörtel som inte är cancer (benign prostatahyperplasi), svidande känsla i vulva och vagina
- Uttorkning
- Kräkningar
- Influenسالiknande sjukdom
- Bakterier i urinen utan symtom (asymtomatisk bakteriuri) och positivt bakterieprov (bakteriuri)
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt antal röda blodkroppar orsakat av ovanligt stora röda blodkroppar (makrocytär anemi), förhöjt kreatininvärde i blodprov, ökat antal vita blodkroppar i blodet (leukocytos), bakterier i blodet (bakteriemi)
- Yrsel
- Förstoppning
- Värk, ömhet och smärta i muskler (myalgi), buksmärta, lågt sittande buksmärta och smärta strax ovanför blygdbenet (suprapubisk smärta)
- Ledsmärta (artralgi)
- Kroppsomfattande infektion (sepsis)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 100 användare)

- Nedsatt njurfunktion (sänkt glomerulär filtreringshastighet)
- Avvikelse i urinen
- Förhöjda nivåer av nedbrytningsprodukter i blodet (förhöjt urea i blodet)
- Täta urinträngningar (polyuri)
- Ovanlig vätska från penis (flytningar från penis)
- Ledvärk (artrit)
- Ömhet vid behandlingsstället (smärta vid instillationsstället)

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur ANKTIVA ska förvaras

ANKTIVA förvaras på sjukhuset eller kliniken. Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva ämnet är nogapendekin alfa inbakicept. En injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 400 mikrogram nogapendekin alfa inbakicept.
- Övriga ingredienser är dinatriumfosfat, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid. Se avsnitt 2 ”ANKTIVA innehåller kalium och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en klar till svagt opaliserande och färglös till svagt gul lösning.

Läkemedlet finns tillgängligt i en förpackning med 1 endosflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:Administrering av läkemedlet

ANKTIVA rekommenderas i en dos på 400 mikrogram, som administreras intravesikalt som en blandning med BCG vid en rekommenderad dos på 50 ml i urinblåsan via en kateter. När instillationen är slutförd avlägsnas katetern. Blandningen med ANKTIVA i kombination med BCG ska kvarhållas i urinblåsan i 2 timmar och därefter tömmas. Patienter som inte kan hålla kvar suspensionen i 2 timmar ska vid behov tillåtas att tömma urinblåsan tidigare. Upprepa inte dosen om patienten tömmer urinblåsan innan 2 timmar.

Information om retentionstid i urinblåsan och patientens position under urinblåseinstillation finns i produktresumén för BCG.

Stabilitet vid användning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för blandningen av ANKTIVA och:

- OncoTICE har visats vara stabil i upp till 2 timmar vid 2–8 °C, skyddad från ljus.
- BCG-medac har visats vara stabil i upp till 24 timmar vid 2–8 °C, skyddad från ljus.

ANKTIVA har endast studerats i kombination med OncoTICE och BCG-medac.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-, rekonstitutions- eller spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsbetingelser vid användning användarens ansvar.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, när så är möjligt med avseende på lösning och behållare. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.

Förbered en BCG-suspension enligt anvisningarna i produktresumén för det specifika BCG-preparat som används. Endast OncoTICE och BCG-medac bör användas.

Ta fram en injektionsflaska med ANKTIVA (skaka inte), ta av flip-off-locket och desinfektera proppen. Dra upp 0,4 ml ANKTIVA med en steril kanyl och spruta (1–3 ml). Använd aseptisk teknik och tillsätt ANKTIVA omedelbart till natriumkloridlösningen som innehåller BCG-suspensionen, med hjälp av lämpliga kopplingar och/eller septum (efter behov), beroende på vilken saltlösningsbehållare som används för BCG-suspensionen. Blanda suspensionen försiktigt.

Spill av ANKTIVA–BCG-blandningen ska rengöras genom att området täcks med pappershanddukar indränkta i ett tuberkulosdödande desinfektionsmedel i minst 10 minuter. Oanvänd ANKTIVA med BCG samt all utrustning, allt förbrukningsmaterial och allt avfall som kommit i kontakt med blandningen ska hanteras och kasseras som biologiskt riskavfall.

Oavsiktlig exponering för ANKTIVA–BCG-blandningen kan inträffa genom självinkulation, hudexponering via ett öppet sår eller genom oavsiktligt intag av ANKTIVA med BCG. Exponering bör inte ge upphov till betydande negativa hälsoeffekter hos friska personer. Vid misstänkt oavsiktlig självinkulation rekommenderas dock att ett PPD-test görs vid händelsetillfället samt sex veckor senare för att upptäcka eventuella förändringar.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Standardförsiktighetsåtgärder avseende personlig skyddsutrustning är samma som för BCG. Inga ytterligare försiktighetsåtgärder krävs för ANKTIVA utöver de som gäller för BCG.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

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