

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANKTIVA 400 микрограма концентрат за интравезикална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон (0,4 ml) съдържа 400 микрограма ногапендекин алфа-инбакисепт.

Ногапендекин алфа-инбакисепт е комплекс, състоящ се от два съставни елемента ногапендекин алфа, свързани с инбакисепт, произведен в клетъчна линия от яйчници на китайски хамстер (СНО-К1) чрез рекомбинантна технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за интравезикална суспензия.

Ногапендекин алфа-инбакисепт е бистър до леко опалесциращ, безцветен до леко жълтеникав разтвор, рН 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ANKTIVA в комбинация с Bacillus Calmette-Guérin (БЦЖ) е показан за лечение на възрастни пациенти с неповлияващ се от БЦЖ немускулно инвазивен рак на пикочния мехур (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) с карцином in situ (carcinoma in situ, CIS) със или без папиларни тумори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Индукционна терапия

За ANKTIVA се препоръчва доза 400 микрограма; прилага се интравезикално като смес с БЦЖ в препоръчителна доза 50 ml веднъж седмично в продължение на 6 седмици. Втори индукционен курс (реиндукция) може да се приложи в случай на остатъчен CIS със или без нискодиференциран (+/- High grade) Та при първата оценка след индукцията (на 12-а седмица) (вж. точка 4.4. относно преразглеждане на цистектомията при пациенти с остатъчно заболяване). Вижте точка 5.1 за фармакодинамичните свойства.

Поддържаща терапия

След индукционна терапия с БЦЖ и ANKTIVA при пациенти без заболяване или с високодиференциран (low-grade) Та се препоръчва лечението да се продължи с доза 400 микрограма, прилагана интравезикално с БЦЖ веднъж седмично в продължение на 3 последователни седмици на 4-ти, 7-и, 10-и, 13-и и 19-и месец (общо 15 дози).

Наличието на високодиференциран (low-grade) Та ще изисква процедура за трансуретрална резекция на тумора на пикочния мехур (TURBT) преди инстилиране. Лечението може да се забави с до 28 дни след процедурата за TURBT, ако е необходимо. При пациенти с текущ пълен отговор, определен от отрицателни резултати от цистоскопия [с TURBT/биопсии, ако е приложимо] и цитология на урината на 25-ия месец и по-късно, поддържащи инстилирания с ANKTIVA и БЦЖ могат да се прилагат веднъж седмично за 3 последователни седмици на 25-ия, 31-вия и 37-ия месец за максимум 9 допълнителни инстилирания. Оценката на туморния статус трябва да се извършва на всеки 3 месеца в продължение на до 24 месеца. Оценката на текущия отговор след 24-тия месец се извършва съгласно институционалните стандарти.

Препоръчителната продължителност на лечението е до персистиране на заболяването след последния индукционен цикъл (първоначална или – ако е приложена – втора индукция), рецидив или прогресия на заболяването (нов CIS и/или всяко заболяване от T1 или по-висок стадий), неприемлива токсичност или максимална продължителност на лечението от 37 месеца.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно и/или бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ANKTIVA в педиатричната популация при деца на възраст от 0 до под 18 години за показанието неповлияващ се от БЦЖ NMIBC CIS със или без папиларни тумори.

Начин на приложение

За интравезикално приложение.

Да не се разклаща.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди интравезикално приложение вижте точка 6.6.

ANKTIVA се прилага интравезикално с БЦЖ в пикочния мехур чрез катетър. Свържете катетър директно към контейнера със суспензията или с помощта на спринцовка за 50 ml, свързана към игла/конектор с подходящ размер, изтеглете 50 ml от сместа ANKTIVA и БЦЖ и я прикрепете към уринарен катетър. Инстилирайте сместа през уринарния катетър в пикочния мехур.

След като инстилирането завърши, катетърът се отстранява. Сместа от комбинацията ANKTIVA с БЦЖ, се задържа в пикочния мехур в продължение на 2 часа, след което се отделя. На пациентите, които не могат да задържат суспензията в продължение на 2 часа, трябва да им бъде позволено да уринират по-рано, ако е необходимо. Дозата не трябва да се повтаря, ако пациентът уринара преди изтичането на тези 2 часа.

Вижте „Кратка характеристика на продукта“ за БЦЖ за информация относно задържането в пикочния мехур и позиционирането на пациента по време на инстилирането в пикочния мехур.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Само за интравезикално приложение. ANKTIVA НЕ трябва да се прилага подкожно, интравенозно или интрамускулно.

Тежки системни БЦЖ инфекции/реакции

Преди започването на БЦЖ терапията трябва да се вземе предвид възможността да се развият тежки системни БЦЖ инфекции, налагащи антитуберкулозна терапия. Вижте „Кратка характеристика на продукта“ за конкретно използвания БЦЖ препарат.

Риск от прогресия към мускулно инвазивен и метастатичен рак на пикочния мехур при отложена цистектомия

Отлагането на цистектомията при пациенти с неповлияващ се от БЦЖ NMIBC със CIS, със или без папиларни тумори, лекувани с ANKTIVA в комбинация с БЦЖ, може да доведе до развитие на мускулно инвазивен или метастатичен рак на пикочния мехур.

От 100-те подлежащи на оценка пациенти с неповлияващ се от БЦЖ CIS, лекувани с ANKTIVA в комбинация с БЦЖ в QUILT-3.032, 10% (n = 10; 95% CI 4,9 – 17,6%), са прогресирали до мускулно инвазивен (T2 или по-висок стадий) рак на пикочния мехур, включително 2 случая, възникнали по време на периода на лечение. От тези 10 пациенти 3-ма са постигнали пълен отговор (CR) преди прогресия (период на лечение 16,1 – 108,0 седмици), а 7 не са достигнали пълен отговор (период на лечение 5,3 – 24,1 седмици). Четирима от тези 7 пациенти без пълен отговор са получили втора индукция (реиндукция). При четирима пациенти е установена прогресия по време на цистектомията. Медианата на времето между установяването на персистиращ или рецидивиращ CIS и прогресирането към мускулно инвазивно заболяване е била 224 дни (диапазон: 0 – 854). Сред всички участници в проучването QUILT-3.032 с период на проследяване до 63,5 месеца 5% от участниците са развили метастатично заболяване до 24-ия месец (нико един до 12-ия месец). Прогресия до мускулно инвазивно или метастатично заболяване е възникнала при петима от седемдесет (5/70) пациенти, които не са били подложени на реиндукция, и при петима от тридесет (5/30) пациенти, които са получили втори индукционен курс (реиндукция).

При пациентите, които са получили реиндукция (n = 30, 30%), процентът на пациентите с пълен отговор е бил 50% (95% CI: 31,3; 68,7), а продължителността на пълния отговор (DoR) е била 12,0 месеца (95% CI: 3,9; 21,5). В подгрупата пациенти, които не са се нуждаели от реиндукция (n = 70), процентът на пълния отговор е бил 80% (95% CI: 68,7; 88,6), а DoR е била 28,7 месеца (95% CI: 20,7; не е достигната).

Ако пациентите с CIS, които са медицински показани за цистектомия, не са постигнали пълен отговор (липса на заболяване или високодиференциран Ta) към лечение след индукционен курс с ANKTIVA в комбинация с БЦЖ при оценката на 12-а седмица, цистектомията трябва да се преразгледа като алтернатива на реиндукцията (вж. точка 4.2.). Рискът от развитие на мускулно

инвазивен или метастатичен рак на пикочния мехур се увеличава, колкото по-дълго се отлага цистектомията при наличие на персистиращ CIS.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение до 1 седмица след последната доза.

Бременност

Няма данни за употребата на лечението при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания с ANKTIVA върху животни; въпреки това в миши модели на бременност пътят на IL-15 увеличава естествените клетки убийци в матката, като по този начин се произвежда интерферон-гама (IFN- γ). Това нарушава майчината толерантност към плода и води до увеличаване на ембриофеталните загуби (вж. точка 5.3). Тези резултати показват потенциален риск. Лечението не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция (вж. точка 5.2) на ногапендекин алфа-инбакисепт (ANKTIVA) при кърмачката след интравезикално приложение е незначителна (под границата на количествено определяне). Няма данни за наличието на ногапендекин алфа-инбакисепт (ANKTIVA) в кърмата, нито за ефектите върху кърмачето или върху образуването на кърма. Лечението може да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на лечението върху фертилитета. Не се очакват ефекти върху фертилитета, тъй като системната експозиция на ногапендекин алфа-инбакисепт след интравезикално приложение е под границата на количествено определяне.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции от QUILT-3.032 са били: дизурия (35%), хематурия (35%), полакиурия (32%), инфекция на пикочните пътища (24%), неотложни позиви за уриниране (22%), умора (20%), втрисане (13%), мускулно-скелетна болка (11%) и пирексия (10%). Представените честоти на нежеланите лекарствени реакции може да не се дължат изцяло само на лекарството, а да включват приноси от основното заболяване или от други лекарства, използвани в комбинация.

Повече от един пациент са изпитали следните нежелани реакции степен ≥ 3 : инфекция на пикочните пътища (4-ма пациенти, 2%), бактериемия (2-ма пациенти, 1%), сепсис (2-ма пациенти, 1%), хематурия (5-има пациенти, 3%), мускулно-скелетна болка (2-ма пациенти, 1%) и миалгия (2-ма пациенти, 1%).

Повече от един пациент са изпитали следните сериозни нежелани реакции: инфекция на пикочните пътища (3-ма пациенти, 2%), бактериемия (2-ма пациенти, 1%), хематурия (5-има пациенти, 3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции в клинично проучване ($n = 180$), в което ANKTIVA в комбинация с БЦЖ е прилагана на участници (на възраст от 46 до 93 години).

Честотата на нежеланите реакции е определена съгласно следните критерии: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и по честота.

Таблица 1: Нежелани реакции при ANKTIVA в комбинация с БЦЖ

Системо-органен клас	Категория на честотата	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на пикочните пътища
	Чести	Цистит, Бактериурия ^a , Бактериемия, Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия ^b , Левкоцитоза, Лимфаденопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, Дехидратация
Нарушения на нервната система	Чести	Световъртеж, Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, Гадене, Коремна болка ^b , Констипация, Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Нощно изпотяване, Пруритус, Обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка ^г
	Чести	Миалгия ^д , Артралгия, Мускулна слабост
	Нечести	Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия ^е , Дизурия, Полакиурия, Неотложни позиви за уриниране
	Чести	Спазъм на пикочния мехур, Неинфекциозен цистит, Ноктурия, Уринарна инконтиненция, Болка в пикочните пътища ^ж , Задържане на урина, Болка в пикочния мехур ^з , Ургентна инконтиненция, Симптоми на долните пикочни пътища, Затруднено уриниране, Намален поток на урината, Левкоцитурия ^и
	Нечести	Аномалии в урината, Полиурия, Намалена скорост на гломерулна филтрация, Повишени нива на урея в кръвта
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Генитална болка ^и , Простатит, Доброкачествена хиперплазия на простатата
	Нечести	Секреция от пениса
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, Втрисане, Пирексия
	Чести	Грипоподобно заболяване, Болка в гърдите
	Нечести	Болка в мястото на въвеждане
Изследвания	Чести	Повишени нива на креатинин в кръвта, Наличие на ракови клетки в урината
^а включва бактериурия, асимптоматична бактериурия и положителен бактериален тест ^б включва анемия и макроцитна анемия ^в включва коремна болка, болка в долната част на корема и супрапубична болка ^г включва мускулно-скелетна болка, болка в гърба, болка в хълбока и болка в крайниците ^д включва миалгия и болка ^е включва хематурия, хеморагичен цистит и наличие на кръв в урината ^ж включва болка в пикочните пътища и дискомфорт в пикочните пътища ^з включва болка в пикочния мехур, дискомфорт в пикочния мехур и дразнене на пикочния мехур ^и включва левкоцитурия и бели кръвни клетки в урината ^и включва болка в пениса, усещане за парене в пениса, усещане за парене във вулвата и вагината		

Нежелани събития, свързани с имунната система

Като се има предвид имуноактивиращият механизъм на ногопендекин алфа-инбакисепт, не може да бъде изключена имунологична токсичност, въпреки че системната експозиция след интравезикално приложение е под границата на количествено определяне.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма данни, които да показват, че предозирането може да доведе до други симптоми, освен описаните нежелани лекарствени реакции. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерлевкини, АТС код: L03AC03

Механизъм на действие

Ногопендекин алфа-инбакисепт е агонист на IL-15 рецептора. IL-15 предава сигнали чрез хетеротримерен рецептор, който се състои от следните субединици: обща гама-верига (γ с), бета-верига (β с) и специфична за IL-15 алфа-субединица – IL-15 рецептор α . IL-15 се транспрезентира от IL-15 рецептор α към общия IL-2/IL-15 рецептор (β с и γ с) на повърхността на CD4+ и CD8+ Т-клетки и NK-клетки.

Свързването на ногопендекин алфа-инбакисепт към неговия рецептор води до пролиферация и активиране на NK, CD4+, CD8+ и Т-паметни клетки без пролиферация на имunosупресивни Treg-клетки.

Фармакодинамични ефекти

Имуногенност

Във фаза 2b на QUILT-2.005 5% от участниците са имали антитела срещу лекарството, появили се по време на лечението. В QUILT-3.032 3% от участниците са имали антитела срещу лекарството, появили се по време на лечението.

Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA (антитела срещу лекарството) върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Данните обаче са ограничени.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на лечението е оценена в QUILT-3.032 – еднораменно, открито, многоцентрово проучване при 100 възрастни пациенти с неповлияващ се от БЦЖ, високорисков NMIBC с CIS със или без Ta/T1 папиларно заболяване след трансуретрална резекция.

Неповлияващ се от БЦЖ високорисков NMIBC CIS е дефиниран като персистиращ или рецидивиращ CIS самостоятелно или с Ta/T1 заболяване в рамките на 12 месеца след приключване на адекватна БЦЖ терапия. Адекватната БЦЖ терапия се определя като прилагане на поне 5 от 6 дози от първоначален индукционен курс плюс поне 2 от 3 дози поддържаща терапия или поне 2 от 6 дози от втори индукционен курс. Преди лечението всички пациенти с Ta или T1 заболяване са претърпели трансуретрална резекция на тумор на пикочния мехур (TURBT) за отстраняване на всички резектабилни образувания. Допуска се остатъчен CIS, който не подлежи на пълна резекция, фулгурация или каутеризация. От проучването са изключени пациенти с анамнеза за или данни за мускулно инвазивен (т.е. T2, T3, T4), локално авансирал, метастатичен и/или екстравезикален (т.е. уретра, уретер или бъбречно легенче) рак на пикочния мехур, както и имунокомпрометирани пациенти с продължаваща хронична системна стероидна терапия (> 10 mg перорален преднизон дневно или негов еквивалент).

Пациентите са получавали 400 микрограма ANKTIVA с БЦЖ седмично в продължение на 6 последователни седмици по време на периода на индукционно лечение, а след това веднъж седмично на всеки 3 седмици на 4-ти, 7-и, 10-и, 13-и и 19-и месец (общо 15 дози) за пациенти без или с високодиференцирано Ta заболяване. Наличието на високодиференцирано Ta заболяване е наложило процедура за трансуретрална резекция (TURBT) преди вливането. При необходимост е допуснато отлагане на лечението за срок до 28 дни след TURBT/биопсия. Пациенти с персистиращ CIS или нискодиференцирано Ta заболяване на 3-тия месец са отговаряли на условията да получат втори индукционен курс. Пациенти с текущ пълен отговор, определен от отрицателни резултати от цистоскопия (с TURBT/биопсии, ако е приложимо) и цитология на урината на 25-ия месец, са отговаряли на условията да получават допълнителни инстилации веднъж седмично на всеки 3 последователни седмици на 25-ия, 31-вия и 37-ия месец за максимум 9 допълнителни вливания. Оценката на туморния статус е извършвана на всеки 3 месеца в продължение на до две години. Оценката на текущия отговор след 24-тия месец е извършвана съгласно институционални стандарти. В рамките на първите 6 месеца след започване на лечението са били необходими биопсии на случаен принцип или цистоскопски насочвани, за да се потвърди пълен отговор.

Основният измерител на резултатите за ефикасност е пълен отговор (CR) в който и да е момент, установен чрез повторна оценка от патолог, и продължителност на отговора. CR се дефинира като:

- a. Отрицателни резултати от цистоскопия и отрицателни резултати (включително атипични) от цитология на урина; или
- b. Положителни резултати от цистоскопия с доказан чрез биопсия доброкачествен или високодиференциран Ta NMIBC и отрицателни резултати от цитология; или
- c. Отрицателни резултати от цистоскопия със злокачествена цитология на урината, ако са изпълнени и двата от следните критерии: i) ракът е открит в горния тракт или простатната уретра и ii) произволните биопсии на пикочния мехур са отрицателни.
- d. Посещение, при което цистоскопията е отрицателна с една или повече последователни липсващи, подозрителни или злокачествени цитологични изследвания на урина, и последващата цитология на урината е отрицателна или атипична, а цистоскопията е нормална (или отрицателна биопсия, ако цистоскопията е подозрителна или аномална), се счита за пълен отговор.

Медианата на възрастта на пациентите е била 73 години (диапазон 50 – 91 години); 87% са били мъже; расата е била европейска (бяла) (90%), негроидна (7%), азиатци (1%), американски индианци или коренно население на Аляска (1%) или неизвестна (1%); и пациентите са имали

изходен ECOG функционален статус 0 (83%) или 1 (17%). Данни за тютюнопушене не са били събирани в QUILT-3.032. От общия брой пациенти, участващи в клиничните проучвания с ANKTIVA за лечение на неповлияващ се от БЦЖ NMIBC, 84% са били на възраст 65 или повече години, а 40% са били на 75 или повече години.

Характеристиките на тумора при включване в проучването са били CIS без Та/Т1 папиларно заболяване (74%), CIS с Та папиларно заболяване (17%) или CIS с Т1 със или без Та папиларно заболяване (9%). Изходният статус на високорисково NMIBC заболяване е бил 44% рефрактерно и 56% рецидивиращо. Медианата на броя на предишните дози БЦЖ е бил 12 дози (диапазон: 5 – 48 дози); 13% са получили частична доза БЦЖ преди това. Изходният метод за образна диагностика при цистоскопията е бил само бяла светлина (63%), бяла и синя светлина (28%), тясноспектрална (6%) и неизвестен (3%).

Медианата на продължителност на проследяването е била 25,68 месеца. Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 2. Тридесет процента (n = 30) от пациентите са получили втори индукционен курс.

Таблица 2: Резултати за ефикасност в QUILT-3.032

	ANKTIVA с БЦЖ (n = 100)
Процент на пациентите с пълен отговор (95% CI)	71% (61; 80)
Медиана на продължителност на пълен отговор (DoR) (n = 71)	26,6 месеца (13,0; 49,9)
Диапазон в месеци ^a	0,0; 54+ месеца
Процент на пациентите с пълен отговор при отговорилите на 12-ти и 24-ти месец	
% (n) с пълен отговор на 12-ти месец	66% (47/71)
% (n) с пълен отговор на 24-ти месец	42% (30/71)

+ обозначава текущ отговор

a) Въз основа на 71 пациенти, които са постигнали пълен отговор в който и да е момент; отразява периода от момента на постигане на пълен отговор.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ANKTIVA във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на рак на пикочния мехур. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

Одобрение под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Системната експозиция на ногапендекин алфа-инбакисепт (ANKTIVA) е била под 100 pg/ml след одобрената препоръчителна доза при всички пациенти. Това е под долната граница на количествено определяне при всички пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционални проучвания за токсичност при интравенозно или подкожно приложение, тъй като клиничната системна експозиция на ногапендекин алфа-инбакисепт (ANKTIVA) след интравезикално приложение е незначителна.

Не са провеждани репродуктивни проучвания с ANKTIVA при животни. Счита се, че IL-15 участва в поддържането на толерантност към плода по време на бременност. В миши модели на бременност е показано, че вторичен сигнален механизъм на IL-15 увеличава естествените клетки убийци в матката. Това води до образуване на интерферон-гама (IFN- γ), който нарушава майчината толерантност към плода и показва, че води до увеличаване на ембриофеталните загуби.

Не са провеждани проучвания за фертилитет с ногапендекин алфа-инбакисепт (ANKTIVA) върху животни. В 13-седмично и 1-месечно токсикологично проучване с многократни дози съответно при плъхове и маймуни не са наблюдавани забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи. Маймуните обаче не са били достигнали полова зрялост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат
Калиев дихидроген фосфат
Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

Химична и физична стабилност по време на употреба на сместа от ANKTIVA с:

- OncoTICE е демонстрирана за продължителност до 2 часа при температура от 2°C до 8°C, защитена от светлина.
- BCG-medac е демонстрирана за продължителност до 24 часа при температура от 2°C до 8°C, защитена от светлина.

ANKTIVA е проучен само с OncoTICE и BCG-medac.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба след отваряне са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,4 ml разтвор в стъклен флакон със серумна запушалка (хлоробутилов еластомер с покритие Fluotec B2-40) и обкатка от алуминиева сплав, съдържаща жълто пластмасово полипропиленово отчупващо се капаче.

Вид опаковка: 1 флакон с единична доза.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Изхвърлете флакона, ако забележите видими частици.

Пригответе суспензия от БЦЖ съгласно указанията, предоставени в „Кратка характеристика на продукта“ от производителя на конкретно използвания БЦЖ препарат. Трябва да се използват само OpsoTICE и VCG-medac.

Вземете флакон ANKTIVA (не го разклащайте), отстранете отчупващото се капаче и дезинфекцирайте запушалката. Изтеглете 0,4 ml ANKTIVA с помощта на стерилна игла и спринцовка (1 – 3 ml). Използвайки чиста техника, незабавно добавете ANKTIVA към разтвора на натриев хлорид, съдържащ БЦЖ суспензията, като използвате подходящи конектори и/или септум (ако се налага) в зависимост от контейнера с физиологичен разтвор, използван за БЦЖ суспензията. Внимателно размесете суспензията.

Всяка разлята смес на ANKTIVA с БЦЖ трябва да се почисти, като зоната се покрие с хартиени кърпи, напоени с туберкулоциден дезинфектант, за най-малко 10 минути. Неизползваната смес ANKTIVA с БЦЖ и цялото оборудване, консумативи и контейнери, които са били в контакт с нея, трябва да се обработват и изхвърлят като биологично опасни.

Случайна експозиция към сместа на ANKTIVA с БЦЖ може да възникне чрез самоинокулация, при експозиция на кожа посредством открита рана или при поглъщане на ANKTIVA с БЦЖ. Експозицията не би трябвало да води до значителни неблагоприятни последици за здравето при здрави индивиди. Въпреки това при съмнение за случайно самоинокулиране се препоръчва да се направи кожен тест с ППД по време на инцидента и шест седмици след това, за да се открие промяна при кожния тест.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Стандартните предпазни мерки за лични предпазни средства са същите като при БЦЖ. Не са необходими предпазни мерки за ANKTIVA в допълнение към предпазните мерки на БЦЖ.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2002/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на ногапендекин алфа-инбакисепт в комбинация с <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (БЦЖ) за лечение на възрастни пациенти с неповлияващ се от БЦЖ немускулно инвазивен рак на пикочния мехур (NMIBC) с карцином <i>in situ</i> (CIS) със или без папиларни тумори, ПРУ трябва да предостави резултатите от текущото открито рандомизирано проучване QUILT-2.005 фаза 2b за оценка на ефикасността и безопасността на интравезикално приложение на БЦЖ в комбинация с ногапендекин алфа-инбакисепт в сравнение с приложение само на БЦЖ при пациенти с NMIBC, които не са лекувани с БЦЖ.	30 юни 2027 г.
За да се потвърди ефикасността и безопасността на ногапендекин алфа-инбакисепт в комбинация с <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (БЦЖ) за лечение на възрастни пациенти с неповлияващ се от БЦЖ немускулно инвазивен рак на пикочния мехур (NMIBC) с карцином <i>in situ</i> (CIS) със или без папиларни тумори, ПРУ трябва да предостави окончателните резултати, включително от 5-годишния период на проследяване, за пациентите в текущото открито еднораменно проучване QUILT-3.032 фаза II/III.	31 декември 2029 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АНКТИВА 400 микрограма концентрат за интравезикална суспензия
ногапендекин алфа-инбакисепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон (0,4 ml) съдържа 400 микрограма ногопендекин алфа-инбакисепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за интравезикална суспензия
1 флакон с еднократна доза

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравезикално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разтворения лекарствен продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2002/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ANKTIVA 400 mcg концентрат за интравезикална суспензия
ногапендекин алфа-инбакисепт
За интравезикално приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ANKTIVA 400 микрограма концентрат за интравезикална суспензия ногапендекин алфа-инбакисепт (nogapendekin alfa inbakicept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ANKTIVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ANKTIVA
3. Как се прилага ANKTIVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ANKTIVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ANKTIVA и за какво се използва

ANKTIVA съдържа активното вещество ногопендекин алфа-инбакисепт.

ANKTIVA се използва при възрастни за лечение на вид рак на пикочния мехур, който не се е разпространил извън пикочния мехур. Използва се при възрастни лица, които не са се повлияли от лечение с Bacillus Calmette-Guérin (БЦЖ).

ANKTIVA се използва заедно с БЦЖ и двата се въвеждат през уретрата в пикочния мехур. За повече информация относно БЦЖ прочетете листовката на лекарството БЦЖ, което ще Ви бъде приложено.

Как действа ANKTIVA

Активното вещество в ANKTIVA – ногопендекин алфа-инбакисепт, действа чрез свързване към протеин в имунната система, известен като рецептор на интерлевкин-15 (IL-15). Това активира клетки в имунната система, които се насочват към раковите клетки и ги разрушават.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ANKTIVA

ANKTIVA не трябва да Ви бъде прилаган

- ако сте алергични към ногопендекин алфа-инбакисепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от влошаване на онкологичното заболяване, ако операцията за отстраняване на целия или част от пикочния мехур се отложи след лечение с това лекарство

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на ANKTIVA при деца не са установени. Това лекарство не трябва да Ви бъде прилагано, ако сте на възраст под 18 години.

Други лекарства и ANKTIVA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и контрацепция

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Лечение с ANKTIVA не се препоръчва по време на бременност. Това е така, защото не е известно дали лекарството може да навреди на плода.

Кърмене

ANKTIVA може да се използва по време на кърмене.

Контрацепция

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция (противозачатъчни средства) по време на лечението с ANKTIVA и една седмица след получаване на последната доза. Вашият лекар ще Ви даде съвет относно подходящите методи за контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Лечението с ANKTIVA не повлиява или повлиява в минимална степен способността Ви за шофиране или работа с машини.

ANKTIVA съдържа калий и натрий

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага ANKTIVA

ANKTIVA ще Ви бъде приложен от обучен медицински специалист.

Препоръчителната доза ANKTIVA е 400 микрограма. Това лекарство се прилага заедно с БЦЖ.

Приложение

Не приемайте никакви течности 4 часа, преди да Ви бъде приложено лекарството. ANKTIVA се прилага заедно с БЦЖ чрез интравезикално инстилиране – това е течно лекарство, което се доставя директно в пикочния мехур през тънка, гъвкава тръбичка (катетър), въведена в уретрата (канала, през който урината се извежда от тялото от пикочния мехур). След като ANKTIVA и БЦЖ бъдат въведени в пикочния мехур, катетърът се извежда от уретрата.

Трябва да изчакате 2 часа, след като Ви е приложено това лекарство, преди да изпразните пикочния си мехур (т.е. да уринирате). Ако не можете да задържите сместа в продължение на два часа, ще Ви бъде позволено да изпразните пикочния си мехур по-рано, без да се налага дозата да бъде повторена.

Продължителност на лечението

Индукционна терапия

- Ще получавате една доза ANKTIVA с БЦЖ веднъж седмично в продължение на 6 седмици. Това е известно като индукционна терапия.

Ако първият цикъл индукционна терапия не даде пълни резултати след 3 месеца, може да Ви бъде предписан втори цикъл (наречен реиндукция) с ANKTIVA и БЦЖ веднъж седмично в продължение на още 6 седмици.

Поддържаща терапия

- Ако индукционната терапия е била успешна, ще получавате една доза ANKTIVA с БЦЖ веднъж седмично в продължение на 3 седмици на 4-ти, 7-и, 10-и, 13-и и 19-и месец. Това прави общо 15 поддържащи дози.
- Ако няма признаци на рак на 25-ия месец или след това, може да Ви бъдат предписани ANKTIVA с БЦЖ веднъж седмично в продължение на 3 седмици на 25-ия, 31-вия и 37-ия месец. Може да бъдат приложени максимум 9 допълнителни дози. Как се повлиява Вашият тумор от лечението ще бъде оценявано най-малко на всеки 3 месеца за период до 24 месеца.
- Вашият лекар може да препоръча спиране на ANKTIVA с БЦЖ в следните ситуации:
 - ако заболяването остане след реиндукционна терапия,
 - ако заболяването рецидивира или се влоши,
 - ако получите сериозни нежелани реакции или
 - ако сте били на лечение в продължение на 37 месеца.

Ако сте спрели приема на ANKTIVA

Не спирайте лечението с това лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При пациенти, на които са прилагани ANKTIVA заедно с БЦЖ, са наблюдавани посочените по-долу нежелани реакции.

По време на лечението, докато лекарството е в пикочния мехур, или след уриниране може да възникне дразнене на пикочния мехур (като парене или дискомфорт). Може също да забележите кръв в урината до 24 часа след лечението. Тези симптоми обикновено са леки и временни. **Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако симптомите Ви са тежки или продължават дълго време.**

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Болезнено или неприятно усещане при уриниране (дизурия)
- Често отделяне на малки количества урина (полакиурия)
- Кръв в урината (хематурия) и възпаление на пикочния мехур с кръвене (хеморагичен цистит)
- Внезапни силни позиви за уриниране (неотложни позиви за уриниране)
- Умора (изтощение)
- Инфекция на пикочните пътища
- Втрисане
- Треска (пирексия)
- Мускулно-скелетна болка, болка в гърба, болка в хълбока и болка в ръцете или краката

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Внезапно свиване на пикочния мехур (спазъм на пикочния мехур), затруднено изпразване на пикочния мехур (задържане на урина), затруднено уриниране, прекомерно уриниране през нощта (ноктурия), симптоми на долните пикочни пътища, намалена струя на урината (слаба уринарна струя), невъзможност за контрол на уринирането (уринарна инконтиненция), възпаление на пикочния мехур (цистит), възпаление на пикочния мехур, което не се дължи на инфекция (неинфекциозен цистит), болка в пикочните пътища, дискомфорт в пикочните пътища, болка в пикочния мехур, дискомфорт в пикочния мехур, дразнене на пикочния мехур, неотложни и неконтролируеми позиви за уриниране (ургентна инконтиненция), бели кръвни клетки в урината (левкоцитурия), ракови клетки в урината
- Задух или затруднено дишане (диспнея), болка в областта на гръдния кош
- Подути лимфни възли (лимфаденопатия)
- Гадене
- Нощно изпотяване
- Диария
- Главоболие
- Намален апетит
- Кожен сърбеж (пруритус)
- Обрив
- Мускулна слабост
- Болка в пениса, усещане за парене в пениса, възпаление на простатната жлеза (простатит), уголемяване на простатната жлеза, което не е рак (доброкачествена хиперплазия на простатата), усещане за парене във вулвата и вагината
- Дехидратация
- Повръщане
- Грипоподобно заболяване
- Бактерии в урината без симптоми (асимптоматична бактериурия) и положителен бактериален тест на урината (бактериурия),
- Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), нисък брой на червените кръвни клетки, дължащ се на необичайно големи червени кръвни клетки (макроцитна анемия), повишени нива на креатинин в кръвната картина, повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта (левкоцитоза), бактерии в кръвта (бактериемия)
- Световъртеж
- Запек
- Мускулна болка/болезненост и болка (миалгия), коремна болка, болка в долната част на корема и болка точно над пубичната кост (супрапубична болка)
- Болка в ставите (артралгия)
- Инфекция в целия организъм (сепсис)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Намалена бъбречна филтрация (намалена гломерулна филтрация)
- Аномалии в урината
- Повишени нива на отпадни продукти в кръвта (повишени нива на урея в кръвта)
- Често уриниране (полиурия)
- Необичайна течност от пениса (секреция от пениса)
- Болки в ставите (артрит)
- Болезненост в мястото на приложение (болка на мястото на въвеждане)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ANKTIVA

ANKTIVA ще се съхранява в болницата или клиниката. Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ANKTIVA

- Активно вещество: ногапендекин алфа-инбакисепт. Един флакон от 0,4 ml съдържа 400 микрограма ногапендекин алфа-инбакисепт.
- Други съставки: динатриев фосфат, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид. Вижте точка 2 „ANKTIVA съдържа калий и натрий“.

Как изглежда ANKTIVA и какво съдържа опаковката

Това лекарство е бистър до леко опалесциращ и безцветен до леко жълтеникав разтвор.

Лекарството се предлага в картонена опаковка, съдържаща 1 флакон с единична доза.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прилагане на лекарствения продукт

За ANKTIVA се препоръчва в доза 400 микрограма; прилага се интравезикално като смес с БЦЖ в препоръчителна доза 50 ml в пикочния мехур през катетър. След като инстилирането завърши, катетърът се отстранява. Сместа от комбинацията ANKTIVA с БЦЖ се задържа в пикочния мехур в продължение на 2 часа, след което се отделя. На пациентите, които не могат да задържат суспензията в продължение на 2 часа, трябва да им бъде позволено да уринират по-рано, ако е необходимо. Не повтаряйте дозата, ако пациентът уринира преди изтичането на тези 2 часа.

Вижте „Кратка характеристика на продукта“ за БЦЖ за информация относно задържането в пикочния мехур и позиционирането на пациента по време на вливането в пикочния мехур.

Стабилност по време на употреба

Химична и физична стабилност по време на употреба на сместа от ANKTIVA с:

- OncoTICE е демонстрирана за продължителност до 2 часа при температура от 2°C до 8°C, защитена от светлина.
- BCG-medac е демонстрирана за продължителност до 24 часа при температура от 2°C до 8°C, защитена от светлина.

ANKTIVA е проучен само с OncoTICE и BCG-medac.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба след отваряне са отговорност на потребителя.

Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват това. Изхвърлете флакона, ако забележите видими частици.

Пригответе суспензия от БЦЖ съгласно указанията, предоставени в „Кратка характеристика на продукта“ от производителя на конкретно използвания БЦЖ препарат. Трябва да се използват само OncoTICE и BCG-medac.

Вземете флакон ANKTIVA (не го разклащайте), отстранете отчупващото се капаче и дезинфекцирайте запушалката. Изтеглете 0,4 ml ANKTIVA с помощта на стерилна игла и спринцовка (1 – 3 ml). Използвайки чиста техника, незабавно добавете ANKTIVA към разтвора на натриев хлорид, съдържащ БЦЖ суспензията, като използвате подходящи конектори и/или септум (ако се налага) в зависимост от контейнера с физиологичен разтвор, използван за БЦЖ суспензията. Внимателно размесете суспензията.

Всяка разлята смес на ANKTIVA с БЦЖ трябва да се почисти, като зоната се покрие с хартиени кърпи, напоени с туберкулоциден дезинфектант, за най-малко 10 минути. Неизползваната смес ANKTIVA с БЦЖ и цялото оборудване, консумативи и контейнери, които са били в контакт с нея, трябва да се обработват и изхвърлят като биологично опасни.

Случайна експозиция към сместа на ANKTIVA с БЦЖ може да възникне чрез самоинокулация, при експозиция на кожа посредством открита рана или при поглъщане на ANKTIVA с БЦЖ. Експозицията не би трябвало да води до значителни неблагоприятни последици за здравето при здрави индивиди. Въпреки това при съмнение за случайно самоинокулиране се препоръчва да се направи кожен тест с ППД по време на инцидента и шест седмици след това, за да се открие промяна при кожния тест.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Стандартните предпазни мерки за лични предпазни средства са същите като при БЦЖ. Не са необходими предпазни мерки за ANKTIVA в допълнение към предпазните мерки на БЦЖ.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.