

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ANKTIVA 400 mikrogramů koncentrát pro intravezikální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička (0,4 ml) obsahuje 400 mikrogramů nogapendekinu alfa inbakiceptu.

Nogapendekin alfa inbakicept je komplex sestávající ze dvou nogapendekinu alfa vázaných na inbakicept, vyrobený pomocí rekombinantní technologie v buněčné linii ovariálních buněk křečika čínského (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro intravezikální suspenzi.

Nogapendekin alfa inbakicept je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok, pH 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ANKTIVA v kombinaci s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) je indikována k léčbě dospělých pacientů s neinvazivním karcinomem močového měchýře, který neinfiltruje svalovinu močového měchýře (NMIBC; *non-muscle invasive bladder cancer*), s karcinomem *in situ* (CIS), s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na BCG.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Indukční léčba

ANKTIVA se doporučuje v dávce 400 mikrogramů; podává se intravezikálně ve formě směsi s BCG v doporučené dávce 50 ml jednou týdně po dobu 6 týdnů. V případě reziduálního CIS +/- Ta vysokého stupně při prvním hodnocení po indukci (ve 12. týdnu) může být podán druhý indukční cyklus (reindukce) (viz bod 4.4 ohledně opětovného zvážení cystektomie u pacientů s reziduálním onemocněním). Farmakodynamické vlastnosti viz bod 5.1.

Udržovací léčba

Po indukční terapii BCG a přípravkem ANKTIVA se u pacientů bez onemocnění nebo s nízkým stupněm Ta doporučuje pokračovat v léčbě dávkou 400 mikrogramů podávanou intravezikálně s BCG jednou týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů v měsících 4, 7, 10, 13 a 19 (celkem 15 dávek).

Přítomnost Ta nízkého stupně vyžaduje před instilací provedení transuretrální resekce nádoru močového měchýře (TURBT; *transurethral resection of bladder tumour*). Léčba může být v případě

potřeby odložena až o 28 dní po provedení zákroku TURBT. U pacientů s přetrvávající kompletní odpovědí, definovanou jako negativní výsledky cystoskopie [s TURBT/biopsiemi podle potřeby] a cytologie moči v měsíci 25 a později, lze udržovací instilace přípravkem ANKTIVA a BCG podávat jednou týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů v měsících 25, 31 a 37, maximálně však 9 dalších instilací. Hodnocení stavu nádoru má být prováděno každé 3 měsíce po dobu až 24 měsíců. Hodnocení přetrvávající odpovědi po 24. měsíci se řídí místními standardy.

Doporučená délka léčby je do potvrzení přetrvávání onemocnění po posledním cyklu indukce (první nebo v případě podání druhá indukce), do recidivy nebo progresu onemocnění (nové CIS a/nebo jakékoli onemocnění stadia T1 nebo vyššího), do výskytu nepřijatelné toxicity, nebo maximálně 37 měsíců.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutné upravovat dávkování.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Použití přípravku ANKTIVA v indikaci BCG-nereagujícího NMIBC s CIS s papilárními nádory nebo bez nich u pediatrické populace u dětí ve věku od 0 do 18 let není relevantní.

Způsob podání

Intravezikální podání.

Neprotřepávejte.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho intravezikálním podáním je uveden v bodě 6.6.

ANKTIVA se podává intravezikálně spolu s BCG do močového měchýře pomocí katétru. Připojte katétr přímo k obalu se suspenzí, nebo pomocí 50 ml injekční stříkačky připojené k jehle/konektoru vhodné velikosti odeberte 50 ml směsi přípravku ANKTIVA s BCG a připojte k močovému katéttru. Směs instilujte močovým katétrelem do močového měchýře.

Po dokončení instilace katétr vyjměte. ANKTIVA v kombinaci s příměsí BCG se ponechá v močovém měchýři po dobu 2 hodin a poté se vyprázdní. Pacientům, kteří nejsou schopni udržet suspenzi po dobu 2 hodin, má být v případě potřeby umožněno vyprázdnit se dříve. Pokud se pacient vymočí dříve než za 2 hodiny, dávka se nemá opakovat.

Informace o zadržení v močovém měchýři a polohování pacienta během instilace do močového měchýře naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro BCG.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pouze pro intravezikální podání. ANKTIVA se NEMÁ podávat subkutánně, intravenózně ani intramuskulárně.

Závažné systémové infekce/reakce na BCG

Před zahájením léčby BCG je třeba zvážit možnost závažných systémových infekcí BCG, které vyžadují antituberkulózní léčbu. Viz souhrn údajů o přípravku pro konkrétní používaný BCG.

Riziko progresse do invazivního (infiltrujícího svalovinu močového měchýře) a metastazujícího karcinomu močového měchýře při opožděné cystektomii

Opožděná cystektomie u pacientů s BCG-nereagujícím NMIBC s CIS, s papilárními nádory nebo bez nich, kteří jsou léčeni přípravkem ANKTIVA v kombinaci s BCG, může vést k rozvoji invazivního (infiltrujícího svalovinu) nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře.

Ze 100 hodnotitelných pacientů s BCG-nereagujícím CIS, kteří byli léčeni přípravkem ANKTIVA v kombinaci s BCG v rámci studie QUILT-3.032, u 10 % pacientů ($n = 10$; 95% CI 4,9–17,6 %) došlo k progresi do invazivního (T2 nebo vyššího) karcinomu močového měchýře infiltrujícího svalovinu, z toho ve 2 případech během léčby. Z těchto 10 pacientů dosáhli 3 pacienti před progresí onemocnění kompletní odpovědi (CR; *complete response*) (délka léčby 16,1–108,0 týdnů) a 7 pacientů nedosáhlo CR (délka léčby 5,3–24,1 týdnů). Čtyři z těchto 7 subjektů bez CR podstoupili druhou indukční léčbu (reindukci). U čtyř pacientů byla v době cystektomie zjištěna progresse onemocnění. Střední doba mezi stanovením perzistujícího nebo rekurentního CIS a progresí do invazivního onemocnění infiltrujícího svalovinu byla 224 dní (rozmezí: 0-854). Ze všech účastníků studie QUILT-3.032 během celkového období následného sledování trvajících až 63,5 měsíce se u 5 % účastníků do 24 měsíců vyvinulo metastazující onemocnění (u žádného z nich se tak nestalo do 12 měsíců). K progresi do invazivního (infiltrujícího svalovinu) nebo metastazujícího onemocnění došlo u pěti z celkového počtu 70 (5/70) pacientů, u nichž nebyla provedena reindukce, a u 5 ze třiceti (5/30) pacientů, kteří podstoupili druhou indukční léčbu (reindukci).

U pacientů, kteří podstoupili reindukci ($n = 30$; 30 %), byla míra CR 50 % (95% CI: 31,3; 68,7) a doba trvání kompletní odpovědi (DoR; *duration of response*) byla 12,0 měsíců (95% CI: 3,9; 21,5). V podskupině pacientů, kteří nepotřebovali reindukci ($n = 70$), byla míra CR 80 % (95% CI: 68,7; 88,6) a DoR byla 28,7 měsíců (95% CI: 20,7; nedosaženo).

Pokud pacienti s CIS, kteří jsou z lékařského hlediska vhodní pro cystektomii, nedosáhli po indukční léčbě přípravkem ANKTIVA v kombinaci s BCG kompletní odpovědi (absence onemocnění nebo Ta nízkého stupně) při hodnocení ve 12. týdnu, má být znovu zvážena cystektomie jako alternativa k reindukci (viz bod 4.2). Riziko rozvoje invazivního (infiltrujícího svalovinu) nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře se zvyšuje, čím déle je cystektomie opožděna při přetrvávajícím CIS.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 1 týden po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití léčby u těhotných žen. Reprodukční studie u zvířat nebyly s přípravkem ANKTIVA prováděny; nicméně v myších modelech těhotenství zvyšuje signální dráha IL-15 počet NK buněk (*natural killer cells*) v děloze, čímž dochází k produkci interferonu gamma (IFN- γ). To narušuje toleranci matky vůči plodu a vede ke zvýšení embryofetálních ztrát (viz bod 5.3). Tyto výsledky naznačují potenciální riziko. Podávání přípravku ANKTIVA se během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Systémová expozice (viz bod 5.2) nogapendekinu alfa inbakiceptu (přípravku ANKTIVA) je u kojící matky po intravezikálním podání zanedbatelná (pod mezí stanovitelnosti), a proto se žádné účinky na kojeného novorozence/dítě neočekávají. Neexistují žádné údaje o přítomnosti nogapendekinu alfa inbakiceptu (přípravku ANKTIVA) v lidském mateřském mléce, ani o účincích na kojené dítě nebo na produkci mléka. Přípravek ANKTIVA lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích léčby na plodnost. Neočekávají se žádné účinky na plodnost, protože systémová expozice nogapendekinu alfa inbakiceptu po intravezikálním podání je pod mezí stanovitelnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ANKTIVA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studii QUILT-3.032 byly: dysurie (35 %), hematurie (35 %), polakisurie (32 %), infekce močových cest (24 %), silné nucení na močení (urgence) (22 %), únava (20 %), zimnice (13 %), muskuloskeletální bolest (11 %) a horečka (10 %). Uvedené četnosti výskytu nežádoucích účinků nemusí být zcela připisovány samotnému léku, ale mohou být ovlivněny také základním onemocněním nebo jinými souběžně užívanými léky.

U více než jednoho pacienta se vyskytly následující nežádoucí účinky stupně ≥ 3 : infekce močových cest (4 pacienti, 2 %), bakteriémie (2 pacienti, 1 %), sepse (2 pacienti, 1 %), hematurie (5 pacientů, 3 %), muskuloskeletální bolest (2 pacienti, 1 %) a myalgie (2 pacienti, 1 %).

U více než jednoho pacienta se vyskytly následující závažné nežádoucí účinky: infekce močových cest (3 pacienti, 2 %), bakteriémie (2 pacienti, 1 %), hematurie (5 pacientů, 3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v klinické studii (n = 180), v níž byl subjektům (ve věku 46 až 93 let) podáván přípravek ANKTIVA v kombinaci s BCG.

Četnost výskytu nežádoucích účinků byla stanovena podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) dle MedDRA a podle četnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky při kombinaci přípravku ANKTIVA s BCG

Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti výskytu	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest
	Časté	Cystitida, Bakteriurie ^a , Bakteriémie, Sepse
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie ^b , Leukocytóza, Lymfadenopatie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, Dehydratace
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, Nauzea, Bolest břicha ^c , Zácpa, Zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Noční pocení, Pruritus, Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest ^d
	Časté	Myalgie ^e , Artralgie, Svalová slabost
	Méně časté	Artritida
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Hematurie ^f , Dysurie, Polakisurie, Silné nucení na močení (urgence)
	Časté	Spasmus močového měchýře, Neinfekční cystitida, Nykturie, Močová inkontinence, Bolest močových cest ^g , Retence moči, Bolest močového měchýře ^h , Urgentní inkontinence, Příznaky v oblasti dolních močových cest, Opožděný začátek močení,

		Snížený proud moči, Leukocyturie ⁱ
	Méně časté	Abnormální nález v moči, Polyurie, Snížená glomerulární filtrace, Zvýšená koncentrace urey v krvi
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Časté	Bolest genitálií, Prostatitida, Benigní hyperplazie prostaty
	Méně časté	Výtok z penisu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, Zimnice, Horečka
	Časté	Onemocnění podobné chřipce, Bolest na hrudi
	Méně časté	Bolest v místě instilace
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, Přítomnost nádorových buněk v moči
^a zahrnuje bakteriurii, asymptomatickou bakteriurii a pozitivní bakteriologický test ^b zahrnuje anémii a makrocytární anémii ^c zahrnuje bolest břicha, bolest v podbřišku a suprapubickou bolest ^d zahrnuje muskuloskeletální bolest, bolest zad, bolest v boku a bolest v končetině ^e zahrnuje myalgii a bolest ^f zahrnuje hematurii, hemoragickou cystitidu a přítomnost krve v moči ^g zahrnuje bolest močových cest a diskomfort močových cest ^h zahrnuje bolest močového měchýře, diskomfort močového měchýře a iritaci močového měchýře ⁱ zahrnuje leukocyturii a přítomnost bílých krvinek v moči ^j zahrnuje bolest penisu, pálení penisu a vulvovaginální pálení		

Nežádoucí příhody související s imunitním systémem

Vzhledem k mechanismu nogapendekinu alfa inabakiceptu aktivujícímu imunitu nelze vyloučit toxicitu související s imunitním systémem, ačkoli systémová expozice po intravezikálním podání je pod mezí stanovitelnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly, že předávkování může vést k jiným příznakům než k popsaným nežádoucím účinkům. V případě předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytují známky či příznaky nežádoucích účinků, a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interleukiny, ATC kód: L03AC03

Mechanismus účinku

Nogapendekin alfa inbakicept je agonista receptoru IL-15. IL-15 vysílá signály prostřednictvím heterotrimerního receptoru, který se skládá z podjednotky společného gama řetězce (γ c), podjednotky beta řetězce (β c) a alfa podjednotky specifické pro IL-15, receptoru IL-15 α . IL-15 je transprezentován receptorem IL-15 α sdílenému receptoru IL-2/IL-15 (β c a γ c) na povrchu CD4+ a CD8+ T buněk a NK buněk.

Vazba nogapendekinu alfa inbakiceptu na jeho receptor vede k proliferaci a aktivaci NK, CD4+, CD8+ a paměťových T buněk bez proliferace imunosupresivních Treg buněk.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Ve studii QUILT-2.005 fáze 2b se u 5 % subjektů vyskytly protilátky proti léčivu (ADA; *anti-drug antibodies*) vzniklé v důsledku léčby. Ve studii QUILT-3.032 se u 3 % subjektů vyskytly protilátky proti léčivu vzniklé v důsledku léčby.

Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost. Nicméně k dispozici je jen omezené množství dat.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost léčby byla hodnocena v rámci studie QUILT-3.032, jednoramenné, otevřené, multicentrické studie u 100 dospělých pacientů s vysoce rizikovým BCG-nereagujícím NMIBC s CIS s papilárním onemocněním Ta/T1 nebo bez nich po transuretrální resekci.

BCG-nereagující vysoce rizikový NMIBC CIS byl definován jako přetrvávající nebo rekurentní CIS samotný nebo s onemocněním stadia Ta/T1 do 12 měsíců od dokončení adekvátní BCG terapie. Adekvátní BCG terapie byla definována jako podání alespoň 5 z 6 dávek počáteční indukční léčby plus alespoň 2 ze 3 dávek udržovací léčby nebo alespoň 2 ze 6 dávek druhé indukční léčby. Všichni pacienti s onemocněním stadia Ta nebo T1 podstoupili před léčbou transuretrální resekci nádoru močového měchýře (TURBT) k odstranění veškerého resekovatelného onemocnění. Reziduální CIS, který nebyl přístupný pro úplnou resekce, fulguraci nebo kauterizaci, byl povolen. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou nebo prokázanou přítomností invazivního (infiltrujícího svalovinu močového měchýře, tj. T2, T3, T4), lokálně pokročilého, metastazujícího a/nebo extravezikálního (tj. močová trubice, močovod nebo ledvinná pánvička) karcinomu močového měchýře, a imunokompromitovaní pacienti s dlouhodobou systémovou léčbou kortikosteroidy (denně perorálně > 10 mg prednisonu nebo ekvivalent).

Pacienti dostávali 400 mikrogramů přípravku ANKTIVA s BCG jednou týdně po dobu 6 po sobě jdoucích týdnů během indukční léčby a poté jednou týdně každé 3 týdny ve 4., 7., 10., 13. a 19. měsíci (celkem 15 dávek) u pacientů bez onemocnění Ta nebo s onemocněním Ta nízkého stupně. Přítomnost Ta nízkého stupně vyžadovala před instilací provedení zákroku TURBT. V případě potřeby bylo povoleno odložení léčby až o 28 dní po zákroku TURBT/biopsii. Pacienti s přetrvávajícím CIS nebo onemocněním Ta vysokého stupně po 3 měsících byli způsobilí k podání druhého indukčního cyklu léčby. Pacienti s přetrvávající kompletní odpovědí, definovanou jako negativní výsledky cystoskopie (s TURBT/biopsiemi podle potřeby) a cytologie moči v měsíci 25, byli způsobilí k dalším instilacím podávaným jednou týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů v měsících 25, 31 a 37, maximálně však 9 dalších instilací. Hodnocení stavu nádoru se provádělo každé 3 měsíce po dobu až dvou let. Hodnocení přetrvávající odpovědi v období po 24. měsíci se řídilo místními standardy. K potvrzení CR bylo nutné provést náhodné nebo cystoskopicky řízené biopsie během prvních 6 měsíců po zahájení léčby.

Hlavním měřítkem účinnosti byla kompletní odpověď (CR) kdykoli podle lokálního patologického vyšetření a délka trvání odpovědi. CR byla definována jako:

- a. Negativní cystoskopie a negativní (včetně atypické) cytologie moči; nebo
- b. Pozitivní cystoskopie s biopsií potvrzeným benigním NMIBC nebo NMIBC s nízkým stupněm Ta a negativní cytologií; nebo
- c. Negativní cystoskopie s maligní cytologií moči, pokud jsou splněna obě následující kritéria: i) rakovina je nalezena v horních močových cestách nebo prostatické močové trubici, a ii) náhodné biopsie močového měchýře jsou negativní.
- d. Návštěva, při které je cystoskopie negativní s jednou nebo více po sobě jdoucími chybějícími, podezřelými nebo maligními cytologiemi moči a následná cytologie moči je negativní nebo atypická a cystoskopie normální (nebo biopsie negativní, pokud je cystoskopie podezřelá nebo abnormální), je považována za kompletní odpověď.

Medián věku pacientů byl 73 let (rozmezí 50-91 let); 87 % tvořili muži; etnické složení bylo následující: běloši (90 %), černoši (7 %), Asijci (1 %), příslušníci indiánských nebo aljašských původních národů (1 %) a neznámé (1 %); pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (83 %) nebo 1 (17 %). Údaje o kouření nebyly v rámci studie QUILT-3.032 shromažďovány. Z celkového počtu pacientů v klinických studiích přípravku ANKTIVA pro BCG-nereagující NMIBC bylo 84 % ve věku 65 let nebo starších a 40 % ve věku 75 let nebo starších.

Charakteristika nádoru při vstupu do studie byla CIS bez papilárního onemocnění Ta/T1 (74 %), CIS s papilárním onemocněním Ta (17 %), nebo CIS s papilárním onemocněním T1 +/- Ta (9 %). Výchozí stav vysoce rizikového NMIBC byl u 44 % pacientů refrakterní a u 56 % šlo o relaps. Medián počtu předchozích dávek BCG byl 12 dávek (rozsah: 5-48 dávek); 13 % pacientů dostalo předtím částečnou dávku BCG. Výchozí zobrazovací modalitou cystoskopie bylo pouze bílé světlo (63 %), bílé a modré světlo (28 %), úzkopásmové světlo (6 %) a neznámé (3 %).

Medián délky následného sledování byl 25,68 měsíců. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v Tabulce 2. Třicet procent (n = 30) pacientů podstoupilo druhou indukční léčbu.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studii QUILT-3.032

	ANKTIVA s BCG (n = 100)
Míra kompletní odpovědi (95% CI)	71 % (61, 80)
Medián doby trvání kompletní odpovědi (DoR) (n = 71)	26,6 měsíců (13,0; 49,9)
Rozpětí v měsících ^a	0,0; 54+ měsíců
Podíl subjektů s CR po 12 a 24 měsících	
% (n) s CR po 12 měsících	66 % (47/71)
% (n) s CR po 24 měsících	42 % (30/71)

+ Označuje trvající remisi

a Na základě 71 pacientů, kteří kdykoli dosáhli kompletní odpovědi; odráží období od okamžiku dosažení kompletní odpovědi.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ANKTIVA u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu močového měchýře. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení.

Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozice nogapendekinu alfa inbakiceptu (přípravku ANKTIVA) byla po podání schválené doporučené dávky u všech pacientů nižší než 100 pg/ml. To bylo u všech pacientů pod dolní hranicí kvantifikace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po intravenózním nebo subkutánním podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, protože klinická systémová expozice nogapendekinu alfa inbakiceptu (přípravku ANKTIVA) po intravezikálním podání je zanedbatelná.

Reprodukční studie u zvířat nebyly s přípravkem ANKTIVA prováděny. Předpokládá se, že signální dráha IL-15 se podílí na udržování tolerance vůči plodu během těhotenství. V myších modelech těhotenství bylo prokázáno, že sekundární signální mechanismus IL-15 zvyšuje počet NK buněk v děloze. To vede k produkci interferonu gama (IFN- γ), který narušuje mateřskou toleranci vůči plodu a prokazatelně způsobuje zvýšený výskyt embryofetálních ztrát.

Reprodukční studie u zvířat nebyly s nogapendekinem alfa inbakiceptem (přípravkem ANKTIVA) prováděny. V 13týdenní a 1měsíční studii toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic nebyly zaznamenány žádné významné účinky na reprodukční orgány samců a samic. Opice však nebyly pohlavně zralé.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita směsi ANKTIVA s níže uvedenými přípravky po otevření před použitím:

- s přípravkem OncoTICE byla prokázána na dobu až 2 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, při ochraně před světlem;
- s přípravkem BCG-medac byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, při ochraně před světlem.

Přípravek ANKTIVA byl studován pouze s přípravky OncoTICE a BCG-medac.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,4 ml roztoku ve skleněné injekční lahvičce se zátkou (chlorbutylový elastomer potažený fluorotekem B2-40), utěsněné hliníkovým uzávěrem se žlutým plastovým polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1 jednodávková injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, pokud to roztok a obal umožňují. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Připravte suspenzi BCG podle pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku pro konkrétní používaný přípravek BCG. Používejte pouze přípravky OncoTICE a BCG-medac.

Vezměte si injekční lahvičku s přípravkem ANKTIVA (netřepejte), sejměte odtrhovací víčko a dezinfikujte zátku. Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky (1–3 ml) odeberte 0,4 ml přípravku ANKTIVA. Pomocí čisté techniky okamžitě přidejte přípravek ANKTIVA do roztoku chloridu sodného obsahujícího suspenzi BCG pomocí vhodných spojek a/nebo septa (podle potřeby), v závislosti na obalu s fyziologickým roztokem použitým pro suspenzi BCG. Suspenzi jemně promíchejte.

Případnou rozlitou směs přípravku ANKTIVA a BCG je třeba odstranit tak, že zasažené místo pokryjete papírovými ručníky nasáklými tuberkulocidním dezinfekčním prostředkem a nechte působit alespoň 10 minut. S nepoužitým přípravkem ANKTIVA s BCG a veškerým vybavením, spotřebním materiálem a nádobami, které s ním přišly do styku, je třeba zacházet a likvidovat je jako biologicky nebezpečné.

K náhodné expozici směsi přípravku ANKTIVA a BCG může dojít prostřednictvím autoinokulace, kožní expozicí přes otevřenou ránu nebo požitím přípravku ANKTIVA s BCG. Expozice by neměla mít významné nepříznivé účinky na zdraví zdravých jedinců. V případě podezření na náhodnou autoinokulaci se doporučuje provést kožní test PPD v době události a po šesti týdnech, aby se zjistila konverze kožního testu.

Bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Standardní bezpečnostní opatření týkající se osobních ochranných prostředků jsou stejná jako u BCG. Kromě opatření pro BCG nejsou pro přípravek ANKTIVA nutná žádná další bezpečnostní opatření.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2002/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti nogapendekinu alfa inbakiceptu v kombinaci s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) při léčbě dospělých pacientů s neinvazivním karcinomem močového měchýře, který neinfiltruje svalovinu močového měchýře (NMIBC), s karcinomem <i>in situ</i> (CIS), s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na BCG, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky probíhající otevřené, randomizované studie QUILT-2.005 fáze 2b, hodnotící účinnost a bezpečnost intravezikálního BCG v kombinaci s nogapendekinem alfa inbakiceptem ve srovnání s BCG samotným u pacientů s NMIBC dosud neléčených BCG.	30. června 2027
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti nogapendekinu alfa inbakiceptu v kombinaci s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) při léčbě dospělých pacientů s neinvazivním karcinomem močového měchýře, který neinfiltruje svalovinu močového měchýře (NMIBC), s karcinomem <i>in situ</i> (CIS), s papilárními nádory nebo bez nich, který nereaguje na BCG, předloží držitel rozhodnutí o registraci konečné výsledky, včetně pětiletého sledování pacientů, z probíhající otevřené jednoramenné studie QUILT-3.032 fáze II/III.	31. prosince 2029

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ANKTIVA 400 mikrogramů koncentrát pro intravezikální suspenzi
nogapendekin alfa inbakicept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička (0,4 ml) obsahuje 400 mikrogramů nogapendekinu alfa inbakiceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Další podrobnosti naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro intravezikální suspenzi
1 jednodávková injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravezikální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Informace o době použitelnosti rekonstituovaného léčiva najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2002/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ANKTIVA 400 µg koncentrát pro intravezikální suspenzi
nogapendekin alfa inbakicept
Intravezikální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4 ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,4 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ANKTIVA 400 mikrogramů, koncentrát pro intravezikální suspenzi nogapendekin alfa inbakicept

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ANKTIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ANKTIVA podán
3. Jak se přípravek ANKTIVA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ANKTIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ANKTIVA a k čemu se používá

Přípravek ANKTIVA obsahuje léčivou látku nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA se používá u dospělých k léčbě typu rakoviny močového měchýře, který se dosud nerozšířil mimo močový měchýř. Používá se u dospělých, kteří nereagovali na léčbu Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA se používá společně s BCG a oba přípravky se podávají močovou trubicí do močového měchýře. Další informace o BCG naleznete v příbalové informaci ke konkrétnímu přípravku BCG, který Vám bude podán.

Jak přípravek ANKTIVA funguje

Léčivá látka v přípravku ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, působí tak, že se váže na protein v imunitním systému známý jako receptor interleukinu-15 (IL-15). Tím se aktivují buňky imunitního systému, které se zaměřují na rakovinné buňky a ničí je.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ANKTIVA podán

Přípravek ANKTIVA Vám nebude podán

- jestliže jste alergický(á) na nogapendekin alfa inbakicept nebo na kteroukoli jinou další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Riziko zhoršení rakoviny, pokud je po léčbě tímto přípravkem odložena operace k odstranění celého močového měchýře nebo jeho části.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku ANKTIVA u dětí nebyla stanovena. Tento přípravek Vám nebude podán, pokud je Vám méně než 18 let.

Další léčivé přípravky a ANKTIVA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Léčba přípravkem ANKTIVA se během těhotenství nedoporučuje. Důvodem je, že není známo, zda může tento lék poškodit plod.

Kojení

Přípravek ANKTIVA lze v období kojení podávat.

Antikoncepce

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem ANKTIVA a po dobu jednoho týdne po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci (antikoncepční prostředky). Lékař Vám poradí, jaké antikoncepční metody jsou vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčba přípravkem ANKTIVA nemá žádný nebo má minimální vliv na Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

ANKTIVA obsahuje draslík a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ANKTIVA podává

Přípravek ANKTIVA Vám bude podán vyškoleným zdravotnickým pracovníkem.

Doporučená dávka přípravku ANKTIVA je 400 mikrogramů. Tento lék se podává společně s BCG.

Způsob podání

Před podáním přípravku nepijte žádné tekutiny po dobu 4 hodin před zahájením léčby. ANKTIVA se podává společně s BCG formou intravezikální instilace, což je tekutý lék podávaný přímo do močového měchýře pomocí tenké, ohebné trubičky (katétru) zavedené do močové trubice (trubice, kterou moč odchází z močového měchýře ven z těla). Po podání přípravků ANKTIVA a BCG do močového měchýře se katétr z močové trubice odstraní.

Po podání tohoto léku byste měl(a) počkat 2 hodiny, než vyprázdníte močový měchýř (tj. než se vymočíte). Pokud nemůžete směs udržet po dobu dvou hodin, budete moci močový měchýř vyprázdnit dříve, aniž byste musel(a) dávku opakovat.

Délka léčby

Indukční léčba

- Budete dostávat jednou týdně jednu dávku přípravku ANKTIVA s BCG po dobu 6 týdnů. Tato fáze se nazývá indukční léčba.

Pokud první cyklus indukční léčby po 3 měsících nepřinese úplný účinek, můžete podstoupit druhý cyklus (tzv. reindukci) léčby přípravkem ANKTIVA s BCG jednou týdně po dobu dalších 6 týdnů.

Udržovací léčba

- Pokud byla indukční léčba úspěšná, budete dostávat jednu dávku přípravku ANKTIVA s BCG jednou týdně po dobu 3 týdnů ve 4., 7., 10., 13. a 19. měsíci. To znamená celkem 15 udržovacích dávek.
- Pokud v 25. měsíci nebo později nejsou přítomny žádné známky rakoviny, můžete dostávat přípravek ANKTIVA s BCG jednou týdně po dobu 3 týdnů v 25., 31. a 37. měsíci. Takto lze podat maximálně 9 dalších dávek. Reakce nádoru na léčbu bude hodnocena nejméně každé 3 měsíce po dobu až 24 měsíců.
- Lékař může doporučit vysazení přípravku ANKTIVA s BCG v těchto situacích:
 - o pokud onemocnění přetrvává i po reindukční léčbě,
 - o pokud se onemocnění vrátí nebo zhorší,
 - o pokud se u Vás vyskytnou závažné nežádoucí účinky, nebo
 - o pokud jste léčbu absolvoval(a) po dobu 37 měsíců.

Jestliže Vám přestal být přípravek ANKTIVA podáván

Nepřerušujte léčbu tímto přípravkem bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U pacientů, jimž byl podáván přípravek ANKTIVA společně s BCG, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky.

Během léčby, když je lék v močovém měchýři, nebo po vymočení může dojít k podráždění močového měchýře (například pálení nebo nepříjemné pocity). Po léčbě můžete také po dobu až 24 hodin pozorovat krev v moči. Tyto příznaky jsou obvykle mírné a přechodné. **Pokud jsou příznaky závažné nebo přetrvávají delší dobu, okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- Bolestivé nebo nepříjemné močení (dysurie)
- Časté močení malého množství moči (polakisurie)
- Krev v moči (hematurie) a zánět močového měchýře s krvácením (hemoragická cystitida)
- Náhlá silná potřeba močení (urgentní nucení na močení)
- Únava
- Infekce močových cest
- Zimnice
- Horečka
- Bolest pohybového aparátu, bolest zad, bolest v boku a bolest v pažích nebo nohou

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Náhlé stahování močového měchýře (křeče močového měchýře), potíže s vyprazdňováním močového měchýře (retence moči), opožděný začátek močení, nadměrné močení v noci (nykturie), příznaky v oblasti dolních močových cest, snížený průtok moči (slabý proud moči), neschopnost kontrolovat močení (močová inkontinence), zánět močového měchýře (cystitida), zánět močového měchýře nezpůsobený infekcí (neinfekční cystitida), bolest močových cest, nepříjemné pocity v močových cestách, bolest močového měchýře, nepříjemné pocity v močovém měchýři, podráždění močového měchýře, naléhavá a nekontrolovatelná potřeba močit (urgentní inkontinence), bílé krvinky v moči (leukocyturie), rakovinné buňky v moči
- Dušnost nebo potíže s dýcháním (dyspnoe), bolest na hrudi
- Otoky lymfatických uzlin (lymfadenopatie)

- Pocit na zvracení
- Noční pocení
- Průjem
- Bolest hlavy
- Snížená chuť k jídlu
- Svědění kůže (pruritus)
- Vyrážka
- Svalová slabost
- Bolest penisu, pocit pálení penisu, zánět prostaty (prostatitida), nezhoubné zvětšení prostaty (benigní hyperplazie prostaty), pocit pálení vulvy a pochvy
- Dehydratace
- Zvracení
- Onemocnění podobné chřipce
- Bakterie v moči bez příznaků (asymptomatická bakteriurie) a pozitivní bakteriální test v moči (bakteriurie)
- Nízký počet červených krvinek (anémie), nízký počet červených krvinek způsobený neobvykle velkými červenými krvinkami (makrocytární anémie), zvýšení kreatininu v krevních testech, zvýšený počet bílých krvinek v krvi (leukocytóza), bakterie v krvi (bakteriémie)
- Závrať
- Zácpa
- Bolest/citlivost svalů (myalgie), bolest břicha, bolest v podbřišku a bolest těsně nad stydkou kostí (suprapubická bolest)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Infekce celého těla (seps)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Snížená filtrační schopnost ledvin (snížená glomerulární filtrace)
- Abnormální nález v moči
- Zvýšení hladiny odpadních látek v krvi (zvýšená koncentrace močoviny v krvi)
- Časté močení (polyurie)
- Neobvyklý výtok z penisu (penilní výtok)
- Bolest kloubů (artritida)
- Bolestivost v místě léčby (bolest v místě instilace)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ANKTIVA uchovávat

Přípravek ANKTIVA bude uchováván v nemocnici nebo klinice. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co ANKTIVA obsahuje

- Léčivou látkou je nogapendekin alfa inbakicept. Jedna injekční lahvička (0,4 ml) obsahuje 400 mikrogramů nogapendekinu alfa inbakiceptu.
- Dalšími složkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Viz bod 2 „ANKTIVA obsahuje draslík a sodík“.

Jak přípravek ANKTIVA vypadá a co obsahuje jeho balení

Tento přípravek je čirý až mírně opalizující, a bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

Léčivý přípravek je dostupný v krabičce obsahující 1 jednodávkovou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávání léčivého přípravku

ANKTIVA se doporučuje v dávce 400 mikrogramů; podává se intravezikálně ve formě směsi s BCG v doporučené dávce 50 ml do močového měchýře pomocí katétru. Po dokončení instilace katétr vyjměte. ANKTIVA v kombinaci s příměsí BCG se ponechá v močovém měchýři po dobu 2 hodin a poté se vyprázdní. Pacientům, kteří nejsou schopni udržet suspenzi po dobu 2 hodin, má být v případě potřeby umožněno vyprázdnit se dříve. Pokud se pacient vymočí dříve než za 2 hodiny, dávku neopakujte.

Informace o zadržení v močovém měchýři a polohování pacienta během instilace do močového měchýře naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro BCG.

Stabilita při použití

Chemická a fyzikální stabilita směsi ANKTIVA s níže uvedenými přípravky po otevření před použitím:

- s přípravkem OncoTICE byla prokázána na dobu až 2 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, při ochraně před světlem;

- s přípravkem BCG-medac byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, při ochraně před světlem.

Přípravek ANKTIVA byl studován pouze s přípravky OncoTICE a BCG-medac.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, pokud to roztok a obal umožňují. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Připravte suspenzi BCG podle pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku pro konkrétní používaný přípravek BCG. Používejte pouze přípravky OncoTICE a BCG-medac.

Vezměte si injekční lahvičku s přípravkem ANKTIVA (netřepejte), sejměte odtrhovací víčko a dezinfikujte zátku. Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky (1–3 ml) odeberte 0,4 ml přípravku ANKTIVA. Pomocí čisté techniky okamžitě přidejte přípravek ANKTIVA do roztoku chloridu sodného obsahujícího suspenzi BCG pomocí vhodných spojek a/nebo septa (podle potřeby), v závislosti na obalu s fyziologickým roztokem použitým pro suspenzi BCG. Suspenzi jemně promíchejte.

Případnou rozlitou směs přípravku ANKTIVA a BCG je třeba odstranit tak, že zasažené místo pokryjete papírovými ručníky nasáklými tuberkulocidním dezinfekčním prostředkem a nechte působit alespoň 10 minut. S nepoužitým přípravkem ANKTIVA s BCG a veškerým vybavením, spotřebním materiálem a nádobami, které s ním přišly do styku, je třeba zacházet a likvidovat je jako biologicky nebezpečné.

K náhodné expozici směsi přípravku ANKTIVA a BCG může dojít prostřednictvím autoinokulace, kožní expozicí přes otevřenou ránu nebo požitím přípravku ANKTIVA s BCG. Expozice by neměla mít významné nepříznivé účinky na zdraví zdravých jedinců. V případě podezření na náhodnou autoinokulaci se doporučuje provést kožní test PPD v době události a po šesti týdnech, aby se zjistila konverze kožního testu.

Bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Standardní bezpečnostní opatření týkající se osobních ochranných prostředků jsou stejná jako u BCG. Kromě opatření pro BCG nejsou pro přípravek ANKTIVA nutná žádná další bezpečnostní opatření.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.