

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANKTIVA 400 μικρογραμμάρια πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο (0,4 mL) περιέχει 400 μικρογραμμάρια νογκαπενδεκίνης άλφα ινβακισέπτης.

Η νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη είναι ένα σύμπλεγμα που αποτελείται από δύο μέρη νογκαπενδεκίνης άλφα δεσμευμένα στην ινβακισέπτη. Το σύμπλεγμα παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμού σε κυτταρική σειρά ωοθηκών κινέζικων κρικητών (CHO-K1).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναιώρημα.

Η νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 7,4.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ANKTIVA σε συνδυασμό με τον Βάκιλο Calmette-Guérin (BCG) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG (NMIBC) με καρκίνωμα in situ (CIS) με ή χωρίς θηλώδεις όγκους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Θεραπεία επαγωγής

Το ANKTIVA συνιστάται σε δόση 400 μικρογραμμάτων, χορηγούμενη ενδοκυστικά ως ένα μείγμα με BCG συνιστώμενο σε μια δόση των 50 mL μία φορά την εβδομάδα για 6 εβδομάδες. Ένας δεύτερος κύκλος επαγωγής (εκ νέου επαγωγή) μπορεί να χορηγηθεί στην περίπτωση υπολειπόμενου CIS +/- υψηλού βαθμού κακοήθειας. Τα κατά την πρώτη αξιολόγηση μετά την επαγωγή (την εβδομάδα 12) (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την επανεξέταση του ενδεχομένου κυστεκτομής σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο). Βλ. παράγραφο 5.1 για φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Θεραπεία συντήρησης

Μετά τη θεραπεία επαγωγής με BCG και ANKTIVA, για ασθενείς με απουσία νόσου ή με Ta χαμηλού βαθμού κακοήθειας, συνιστάται συνέχιση της θεραπείας σε δόση των 400 μικρογραμμάτων, χορηγούμενη ενδοκυστικά με BCG μία φορά την εβδομάδα για 3 διαδοχικές εβδομάδες τους μήνες 4, 7, 10, 13 και 19 (για ένα σύνολο 15 δόσεων).

Η παρουσία Ta χαμηλού βαθμού κακοήθειας θα απαιτεί μια διαδικασία διουρηθρικής εκτομής του όγκου της ουροδόχου κύστης (TURBT) πριν από την ενστάλαξη. Η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει για έως και 28 ημέρες μετά από τη διαδικασία TURBT, εάν απαιτείται. Για ασθενείς με συνεχιζόμενη πλήρη ανταπόκριση, όπως ορίζεται από αρνητικά αποτελέσματα για την κυστεοσκόπηση [με TURBT/βιοψίες κατά περίπτωση] και κυτταρολογική ούρων κατά τον μήνα 25 και αργότερα, ενσταλάξεις συντήρησης με ANKTIVA και BCG μπορούν να χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα για 3 διαδοχικές εβδομάδες τους μήνες 25, 31 και 37 για ένα μέγιστο 9 πρόσθετων ενσταλάξεων. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 3 μήνες για έως και 24 μήνες. Η αξιολόγηση για τη συνεχιζόμενη ανταπόκριση πέραν του μήνα 24 διεξάγεται σύμφωνα με τα τοπικά κοινοτικά πρότυπα.

Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι έως την επιμονή της νόσου μετά από τον τελευταίο κύκλο επαγωγής (αρχικής ή, εάν έχει χορηγηθεί, δεύτερης επαγωγής), την υποτροπή ή την εξέλιξη της νόσου (νέο CIS και/ή οποιαδήποτε νόσος T1 και άνω), μη αποδεκτή τοξικότητα ή μια μέγιστη διάρκεια θεραπείας 37 μηνών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ANKTIVA στον παιδιατρικό πληθυσμό σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών για την ένδειξη του NMIBC που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG με καρκίνωμα in situ (CIS) με ή χωρίς θηλώδεις όγκους.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοκυστική χρήση.

Μην ανακινείτε.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από την ενδοκυστική χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το ANKTIVA χορηγείται ενδοκυστικά με BCG εντός της ουροδόχου κύστης μέσω ενός καθετήρα. Συνδέστε έναν καθετήρα στον περιέκτη εναιωρήματος απευθείας ή με χρήση μιας σύριγγας των 50 mL συνδεδεμένης με κατάλληλου μεγέθους βελόνα/σύνδεσμο, αναρροφήστε 50 mL του μείγματος ANKTIVA με BCG και προσαρτήστε σε έναν ουροκαθετήρα. Προβείτε σε ενστάλαξη του μείγματος μέσω του ουροκαθετήρα και εντός της ουροδόχου κύστης.

Αφού ολοκληρωθεί η ενστάλαξη, αφαιρείται ο καθετήρας. Το ANKTIVA σε συνδυασμό με την πρόσμειξη BCG παραμένει στην ουροδόχο κύστη για 2 ώρες και κατόπιν εκκενώνεται η κύστη. Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να συγκρατήσουν το εναιώρημα για 2 ώρες θα πρέπει να επιτραπεί η

εκκένωση της κύστης νωρίτερα, εάν χρειάζεται. Η δόση δεν θα πρέπει να επαναληφθεί εάν ο ασθενής εκκενώσει την κύστη πριν από τις 2 ώρες.

Βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του BCG για πληροφορίες σχετικά με τη συγκράτηση στην ουροδόχο κύστη και την τοποθέτηση του ασθενούς κατά την ενστάλαξη στην κύστη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Για ενδοκυστική χρήση μόνο. Το ANKTIVA ΔΕΝ θα πρέπει να χορηγείται δια της υποδόριας ή ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού.

Βαριές συστηματικές λοιμώξεις BCG/αντιδράσεις

Η πιθανότητα βαριών συστηματικών λοιμώξεων BCG με την ανάγκη για αντιφυμακτική θεραπεία θα πρέπει να ληφθεί υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με BCG. Βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου BCG που χρησιμοποιείται.

Κίνδυνος εξέλιξης σε μυοδιηθητικό καρκίνο και μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης με καθυστερημένη κυστεκτομή

Η καθυστέρηση της κυστεκτομής σε ασθενείς με NMIBC που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG με CIS, με ή χωρίς θηλώδεις όγκους, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ANKTIVA σε συνδυασμό με BCG θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανάπτυξη μυοδιηθητικού ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Από τους 100 αξιολογήσιμους ασθενείς με μη ανταποκρινόμενο σε BCG CIS που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ANKTIVA σε συνδυασμό με BCG στην QUILT-3.032, 10% (n = 10, CI 4,9-17,6%) παρουσίασαν εξέλιξη σε μυοδιηθητικό (T2 και άνω) καρκίνο της ουροδόχου κύστης, συμπεριλαμβανομένων 2 περιστατικών που συνέβησαν κατά την περίοδο της θεραπείας. Μεταξύ αυτών των 10 ασθενών, σε 3 επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση (CR) πριν από την εξέλιξη (περίοδος θεραπείας 16,1-108,0 εβδομάδες), ενώ σε 7 δεν επετεύχθη CR (περίοδος θεραπείας 5,3-24,1 εβδομάδες). Τέσσερις από αυτούς τους 7 συμμετέχοντες χωρίς CR έλαβαν μια δεύτερη επαγωγή (εκ νέου επαγωγή). Τέσσερις ασθενείς είχαν εξέλιξη που προσδιορίστηκε κατά τη στιγμή της κυστεκτομής. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ του προσδιορισμού της επιμονής ή υποτροπής του CIS και της εξέλιξης σε μυοδιηθητική νόσο ήταν 224 ημέρες (εύρος: 0-854). Μεταξύ όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη QUILT-3.032 με παρακολούθηση έως και 63,5 μηνών, το 5% των συμμετεχόντων ανέπτυξε μεταστατική νόσο έως τους 24 μήνες (κανένας στους 12 μήνες). Η εξέλιξη σε μυοδιηθητική ή μεταστατική νόσο συνέβη σε πέντε από εβδομήντα (5/70) ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε εκ νέου επαγωγή και σε πέντε από τριάντα (5/30) ασθενείς που έλαβαν έναν δεύτερο κύκλο επαγωγής (εκ νέου επαγωγή). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκ νέου επαγωγή (n = 30, 30%) το ποσοστό CR ήταν 50% (95% CI: 31,3, 68,7) και η διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης (DoR) ήταν 12,0 μήνες (95% CI: 3,9, 21,5). Στην υποομάδα των ασθενών που δεν χρειάστηκε να υποβληθούν σε εκ νέου επαγωγή (n = 70), το ποσοστό CR ήταν 80% (95% CI: 68,7, 88,6) και η DoR ήταν 28,7 μήνες (95% CI: 20,7, δεν επετεύχθη).

Εάν σε ασθενείς με CIS που είναι ιατρικά επιλέξιμοι για κυστεκτομή δεν επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση (απουσία νόσου ή Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας) στη θεραπεία μετά από έναν κύκλο επαγωγής με ANKTIVA σε συνδυασμό με BCG κατά την αξιολόγηση στις 12 εβδομάδες, θα πρέπει να

επανεξεταστεί το ενδεχόμενο κυστεκτομής ως εναλλακτική έναντι της εκ νέου επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.2). Ο κίνδυνος ανάπτυξης μυοδιηθητικού ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνει όσο περισσότερο καθυστερεί η κυστεκτομή σε παρουσία επιμονής CIS.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της θεραπείας σε εγκύους. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα σχετικά με την αναπαραγωγή με το ANKTIVA. Ωστόσο σε μοντέλα κύησης ποντικών, η οδός της IL-15 αυξάνει τα φυσικά φονικά κύτταρα της μήτρας, παράγοντας έτσι ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ). Αυτό διαταράσσει την ανοχή της μητέρας έναντι του εμβρύου και οδηγεί σε μια αύξηση της απώλειας του εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έναν δυνητικό κίνδυνο. Η θεραπεία δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη, επειδή η συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2) της θηλάζουσας μητέρας στη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη (ANKTIVA) μετά από την ενδοκυστική χορήγηση είναι αμελητέα (κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία της νογκαπενδεκίνης άλφα ινβακισέπτης (ANKTIVA) στο ανθρώπινο γάλα ή με τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή στην παραγωγή γάλακτος. Η θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της θεραπείας στη γονιμότητα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στη γονιμότητα, επειδή η συστηματική έκθεση στη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη μετά από την ενδοκυστική χορήγηση είναι κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η θεραπεία δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από την QUILT-3.032 ήταν: δυσουρία (35%), αιματουρία (35%), πολλακιουρία (32%), λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (24%), έπειξη για ούρηση (22%), κόπωση (20%), ρίγη (13%), μυοσκελετικό άλγος (11%) και πυρεξία (10%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που εμφανίζονται ενδέχεται να μην μπορούν να αποδοθούν πλήρως στο φάρμακο μόνο αλλά ενδέχεται να συμβάλλουν και η υποκείμενη νόσος ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Πάνω από ένας ασθενής εμφάνισε τις παρακάτω βαθμούς ≥ 3 ανεπιθύμητες ενέργειες: λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (4 ασθενείς, 2%), βακτηριαιμία (2 ασθενείς, 1%), σηψαιμία (2 ασθενείς, 1%), αιματουρία (5 ασθενείς, 3%), μυοσκελετικό άλγος (2 ασθενείς, 1%) και μυαλγία (2 ασθενείς, 1%).

Πάνω από ένας ασθενής εμφάνισε τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (3 ασθενείς, 2%), βακτηριαιμία (2 ασθενείς, 1%), αιματουρία (5 ασθενείς, 3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 αναγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια κλινική μελέτη ($n = 180$) όπου το ANKTIVA σε συνδυασμό με BCG χορηγήθηκε σε συμμετέχοντες (ηλικίας 46 έως 93 ετών).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίστηκε σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\,000$ έως $< 1/1\,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\,000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) παρατίθενται ανά Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες με το ANKTIVA σε συνδυασμό με BCG

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Κυστίτιδα, Βακτηριουρία ^α , Βακτηριαιμία, Σηψαιμία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία ^β , Λευκοκυττάρωση, Λεμφαδενοπάθεια
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Μειωμένη όρεξη, Αφυδάτωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, Κεφαλαλγία
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος ^γ , Δυσκοιλιότητα, Έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες, Κνησμός, Εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ^δ
	Συχνές	Μυαλγία ^ε , Αρθραλγία, Μυϊκή αδυναμία
	Όχι συχνές	Αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αιματουρία ^{στ} , Δυσουρία, Πολλακιουρία, Έπειξη για ούρηση
	Συχνές	Σπασμός ουροδόχου κύστης, Κυστίτιδα μη λοιμώδης, Νυκτουρία, Ουρική ακράτεια, Άλγος των ουροφόρων οδών ^ζ , Κατακράτηση ούρων, Άλγος ουροδόχου κύστης ^η , Ακράτεια από έπειξη, Συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, Δυσχερής έναρξη ούρησης, Ελάττωση ροής ούρων, Λευκοκυττουρία ^θ
	Όχι συχνές	Ούρα μη φυσιολογικά, Πολυουρία, Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Αυξημένη ουρία αίματος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Άλγος των γεννητικών οργάνων ^ι , Προστατίτιδα, Καλοήθης προστατική υπερπλασία
	Όχι συχνές	Έκκριμα πέους
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, Ρίγη, Πυρεξία
	Συχνές	Γριπώδης συνδρομή, Θωρακικό άλγος
	Όχι συχνές	Άλγος στη θέση ενστάλαξης
Διερευνήσεις	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, Παρουσία καρκινικών κυττάρων στα ούρα
^α περιλαμβάνει βακτηριουρία, ασυμπτωματική βακτηριουρία και βακτηριακή εξέταση θετική ^β περιλαμβάνει αναιμία και μακροκυτταρική αναιμία ^γ περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλίας και υπερηβικό άλγος ^δ περιλαμβάνει μυοσκελετικό άλγος, πόνος σε ράχη, άλγος στα πλευρά και άλγος σε άκρο ^ε περιλαμβάνει μυαλγία και άλγος ^{στ} περιλαμβάνει αιματουρία, κυστίτιδα αιμορραγική και παρουσία αίματος στα ούρα ^ζ περιλαμβάνει άλγος ουροποιητικού και δυσφορία ουροποιητικού ^η περιλαμβάνει άλγος ουροδόχου κύστης, δυσφορία ουροδόχου κύστης και ερεθισμό ουροδόχου κύστης ^θ περιλαμβάνει λευκοκυττουρία και λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα ^ι περιλαμβάνει άλγος πέους, αίσθηση καύσου στο πέος, αίσθημα αιδοιοκολπικού καύσου		

Ανοσοσχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα

Δεδομένου του ανοσοδιεγερτικού μηχανισμού της νογκαπενδεκίνης άλφα ινβακισέπτης, δεν μπορούν να αποκλειστούν ανοσοσχετιζόμενες τοξικότητες, αν και η συστηματική έκθεση μετά από ενδοκυστική χορήγηση είναι κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι μια υπερδοσολογία ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτώματα διαφορετικά από τις περιγραφείσες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ιντερλευκίνες, κωδικός ATC: L03AC03

Μηχανισμός δράσης

Η νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη είναι ένας αγωνιστής υποδοχέα IL-15. Η IL-15 σηματοδοτεί μέσω ενός ετεροτριμερούς υποδοχέα που αποτελείται από την υπομονάδα κοινής αλυσίδας γάμμα (γc), την υπομονάδα αλυσίδας β (βc) και την ειδική για την IL-15 υπομονάδα άλφα, τον υποδοχέα IL-15 α. Η IL-15 δια-παρουσιάζεται μέσω του υποδοχέα IL-15 α στον κοινό υποδοχέα IL-2/IL-15 (βc και γc) στην επιφάνεια των CD4+ και CD8+ T κυττάρων και των NK κυττάρων.

Η δέσμευση της νογκαπενδεκίνης άλφα ινβακισέπτης στον υποδοχέα της οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση των NK κυττάρων, CD4+, CD8+ T κυττάρων και των T κυττάρων μνήμης, χωρίς πολλαπλασιασμό των ανοσοκατασταλτικών κυττάρων Treg.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσογονικότητα

Στην QUILT-2.005 Φάση 2b, 5% των συμμετεχόντων είχαν αντισώματα κατά του φαρμάκου που προέκυψαν από τη θεραπεία. Στην QUILT-3.032, 3% των συμμετεχόντων είχαν αντισώματα κατά του φαρμάκου που προέκυψαν από τη θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε στην QUILT-3.032, μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική δοκιμή μονού σκέλους σε 100 ενήλικες με υψηλού κινδύνου NMIBC που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG με CIS με ή χωρίς Ta/T1 θηλώδη νόσο μετά από διουρηθρική εκτομή.

Ο υψηλού κινδύνου NMIBC που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG με CIS ορίστηκε ως επιμονή ή υποτροπή του CIS μόνο ή με Ta/T1 νόσο εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση επαρκούς θεραπείας με BCG. Η επαρκής θεραπεία με BCG ορίστηκε ως η χορήγηση τουλάχιστον 5 από τις 6 δόσεις ενός αρχικού κύκλου επαγωγής συν είτε τουλάχιστον 2 από τις 3 δόσεις της θεραπείας συντήρησης ή τουλάχιστον 2 από τις 6 δόσεις ενός δεύτερου κύκλου επαγωγής. Πριν από τη θεραπεία, όλοι οι ασθενείς με νόσο Ta ή T1 είχαν υποβληθεί σε μια διαδικασία διουρηθρικής εκτομής του όγκου της ουροδόχου κύστης (TURBT) για την αφαίρεση όλης της νόσου που ήταν δυνατόν να αφαιρεθεί. Υπολειπόμενο CIS μη επιδεχόμενο πλήρους εκτομής, ηλεκτροκαυτηρίασης ή καυτηριασμού επιτρεπόταν. Η δοκιμή απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό ή ένδειξη μυοδιηθητικού (δηλ. T2, T3, T4) καρκίνου της ουροδόχου κύστης, τοπικά προχωρημένου, μεταστατικού και/ή πέραν της ουροδόχου κύστης (δηλ. στην ουρήθρα, τον ουρητήρα ή τη νεφρική πύελο), καθώς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με συνεχιζόμενη, χρόνια, συστηματική στεροειδή θεραπεία (> 10 mg από στόματος πρεδνιζόνη ημερησίως ή ισοδύναμο).

Οι ασθενείς έλαβαν 400 μικρογραμμάρια ANKTIVA με BCG εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικές εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας επαγωγής και κατόπιν μία φορά την εβδομάδα κάθε 3 εβδομάδες σε 4, 7, 10, 13 και 19 μήνες (για ένα σύνολο 15 δόσεων) για τους ασθενείς χωρίς ή με χαμηλού βαθμού κακοήθειας νόσο Ta. Η παρουσία χαμηλού βαθμού κακοήθειας νόσου Ta απαιτούσε μια διαδικασία TURBT πριν από την ενστάλαξη. Η θεραπεία επιτρεπόταν να καθυστερήσει για έως και 28 ημέρες μετά από την TURBT/βιοψία, εάν αυτό ήταν απαραίτητο. Οι ασθενείς με επιμονή του CIS ή με υψηλού βαθμού κακοήθειας νόσο Ta στους 3 μήνες ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν έναν δεύτερο κύκλο επαγωγής. Οι ασθενείς με συνεχιζόμενη πλήρη ανταπόκριση, όπως οριζόταν από αρνητικά αποτελέσματα για την κυστεοσκόπηση (με TURBT/βιοψίες κατά περίπτωση) και κυτταρολογική ούρων σε 25 μήνες, ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν πρόσθετες ενσταλάξεις μία φορά την εβδομάδα για 3 διαδοχικές εβδομάδες τους μήνες 25, 31 και 37 για ένα μέγιστο 9 πρόσθετων ενσταλάξεων. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κάθε 3 μήνες για έως και δύο χρόνια. Η αξιολόγηση για τη συνεχιζόμενη ανταπόκριση πέραν του μήνα 24 ήταν σύμφωνα με τα τοπικά κοινοτικά πρότυπα. Τυχαίες ή κατευθυνόμενες από κυστεοσκόπηση βιοψίες απαιτούνταν εντός των πρώτων 6 μηνών μετά από την έναρξη της θεραπείας για την επιβεβαίωση της CR.

Η μείζων μέτρηση έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η πλήρης ανταπόκριση (CR) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή από τοπικό παθολογοανατομικό πόρισμα και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Η CR ορίστηκε ως εξής:

- α. Αρνητική κυστεοσκόπηση και αρνητική (συμπεριλαμβανομένης της άτυπης) κυτταρολογική ούρων ή
- β. Θετική κυστεοσκόπηση με αποδεδειγμένη μέσω βιοψίας καλοήθεια ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας Ta NMIBC και αρνητική κυτταρολογική ή
- γ. Αρνητική κυστεοσκόπηση με κακοήγη κυτταρολογική ούρων εάν πληρούνται αμφότερα τα παρακάτω κριτήρια: i) ανευρίσκεται καρκίνος στο ανώτερο ουροποιητικό ή στην προστατική ουρήθρα και ii) οι τυχαίες βιοψίες της ουροδόχου κύστης είναι αρνητικές.
- δ. Μια επίσκεψη όπου μια αρνητική κυστεοσκόπηση με μία ή περισσότερες διαδοχικές απούσες, ύποπτες ή κακοήθεις κυτταρολογικές ούρων, και η επόμενη κυτταρολογική ούρων είναι αρνητική ή άτυπη και φυσιολογική κυστεοσκόπηση (ή αρνητική βιοψία εάν η κυστεοσκόπηση είναι ύποπη ή μη φυσιολογική) θεωρείται μια πλήρης ανταπόκριση.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 73 ετών (εύρος, 50-91 ετών), το 87% ήταν άρρενες, ως προς τη φυλή ήταν Λευκοί (90%), Μαύροι (7%), Ασιάτες (1%), Ινδιάνοι Αμερικής ή Ιθαγενείς Αλάσκας (1%) ή Μη γνωστής φυλής, και οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (83%) ή 1 (17%). Η κατάσταση καπνίσματος δεν συλλέχθηκε στην QUILT-3.032. Από τον συνολικό αριθμό των

ασθενών σε κλινικές μελέτες του ANKTIVA για NMIBC που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG, το 84% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 40% ήταν 75 ετών και άνω.

Τα χαρακτηριστικά του όγκου στην ένταξη στη μελέτη ήταν CIS χωρίς Ta/T1 θηλώδη νόσο (74%), CIS με Ta θηλώδη νόσο (17%) ή CIS με T1 +/- Ta θηλώδη νόσο (9%). Η αρχική κατάσταση της νόσου υψηλού κινδύνου NMIBC ήταν 44% ανθεκτική και 56% υποτροπιάζουσα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων δόσεων BCG που λήφθηκαν ήταν 12 δόσεις (εύρος: 5-48 δόσεις), 13% έλαβαν μερικής δόσης προηγούμενο BCG. Ο τρόπος απεικόνισης της αρχικής κυστεοσκόπησης ήταν με λευκό φως μόνο (63%), με λευκό και μπλε φως (28%), στενής ζώνης (6%) και μη γνωστός (3%).

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 25,68 μήνες. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Το τριάντα τοις εκατό (n = 30) των ασθενών έλαβε έναν δεύτερο κύκλο επαγωγής.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στην QUILT-3.032

	ANKTIVA με BCG (n = 100)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (95% CI)	71% (61, 80)
Διάμεση διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης (DoR) (n = 71)	26,6 μήνες (13,0, 49,9)
Εύρος σε μήνες ^a	0,0, 54+ μήνες
Ποσοστό CR των ανταποκρινόμενων σε 12 και 24 μήνες	
% (n) με CR σε 12 μήνες	66% (47/71)
% (n) με CR σε 24 μήνες	42% (30/71)

+Υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

α Με βάση 71 ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, αντανάκλα την περίοδο από τη στιγμή που επετεύχθη η πλήρης ανταπόκριση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ANKTIVA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συστηματική έκθεση στη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη (ANKTIVA) ήταν κάτω από 100 pg/mL μετά από την εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση σε όλους τους ασθενείς. Αυτή ήταν κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης σε όλους τους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας με χρήση ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης επειδή η κλινική συστηματική έκθεση στη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη (ANKTIVA) μετά από την ενδοκυστική χορήγηση είναι αμελητέα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα με το ANKTIVA. Η οδός της IL-15 θεωρείται ότι ενέχεται στη διατήρηση της ανοχής έναντι του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ένας δευτερεύων μηχανισμός σήμανσης της IL-15 έχει καταδειχθεί σε μοντέλα κύησης ποντικών ότι αυξάνει τα φυσικά φονικά κύτταρα της μήτρας. Αυτό παράγει ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ) που διαταράσσει την ανοχή της μητέρας έναντι του εμβρύου και οδηγεί σε μια αύξηση της απώλειας του εμβρύου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με τη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη (ANKTIVA). Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων και 1 μηνός σε αρουραίους και πιθήκους, αντίστοιχα, δεν υπήρχαν παρατηρήσιμες επιδράσεις στα αρρενα και θήλεα αναπαραγωγικά όργανα. Ωστόσο, οι πίθηκοι δεν είχαν φτάσει σε σεξουαλική ωριμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό νάτριο
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο
Χλωριούχο νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση της πρόσμειξης του ANKTIVA με το:

- OncoTICE έχει καταδειχθεί για έως 2 ώρες σε 2 °C έως 8 °C, προστατευμένο από το φως.
- BCG-medac έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες σε 2 °C έως 8 °C, προστατευμένο από το φως.

Το ANKTIVA έχει μελετηθεί μόνο με το OncoTICE και το BCG-medac.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,4 mL διαλύματος σε ένα φιαλίδιο από γυαλί με πόμα εισχώρησης ορού (ελαστομερές χλωροβουτυλίου με επικάλυψη από Flurotec B2-40) και σφράγιση από κράμα αλουμινίου που περιέχει ένα κίτρινο, πλαστικό αποσπώμενο πόμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο μίας δόσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Προετοιμάστε ένα εναιώρημα BCG σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του παρασκευαστή του συγκεκριμένου BCG που χρησιμοποιείται. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο OncoTICE και BCG-medac.

Λάβετε ένα φιαλίδιο ANKTIVA (μην ανακινείτε), αφαιρέστε το αποσπώμενο πώμα και απολυμάνετε το πώμα εισχώρησης. Αναρροφήστε 0,4 mL του ANKTIVA χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνα και σύριγγα (1-3 mL). Χρησιμοποιώντας μια καθαρή τεχνική, προσθέστε αμέσως το ANKTIVA στο διάλυμα γλωριούχου νατρίου που περιέχει το εναιώρημα BCG χρησιμοποιώντας κατάλληλους συνδέσμους και/ή διάφραγμα (κατά περίπτωση), ανάλογα με τον περιέκτη αλατούχου διαλύματος που χρησιμοποιείται για το εναιώρημα BCG. Αναμείξτε απαλά το εναιώρημα.

Σε περίπτωση που χυθεί μείγμα ANKTIVA BCG θα πρέπει να καθαρίζεται με κάλυψη της περιοχής με χαρτοπετσέτες εμποτισμένες με μυκοβακτηριδιοκτόνο απολυμαντικό για τουλάχιστον 10 λεπτά. Κάθε αχρησιμοποίητο ANKTIVA με BCG και όλος ο εξοπλισμός, οι προμήθειες και τα δοχεία με τα οποία έχουν έρθει σε επαφή θα πρέπει να υποβάλλονται σε χειρισμό ως υλικά που περικλείουν βιολογικούς κινδύνους και η απόρριψή τους θα πρέπει να γίνεται ως απόβλητα βιολογικής επικινδυνότητας.

Ακούσια έκθεση στο μείγμα ANKTIVA BCG θα μπορούσε να προκύψει από αυτο-εμβολιασμό, με δερματική έκθεση μέσω μιας ανοικτής πληγής ή με κατάποση του ANKTIVA με BCG. Η έκθεση δεν θα πρέπει να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες εκβάσεις για την υγεία σε υγιή άτομα. Ωστόσο, στην περίπτωση που πιθανολογείται ακούσιος αυτο-εμβολιασμός, συνιστάται να πραγματοποιηθεί δερματική δοκιμασία PPD κατά τη χρονική στιγμή του ατυχήματος και έξι εβδομάδες αργότερα για να ανιχνευθεί μετατροπή της δερματικής δοκιμασίας.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Οι τυπικές προφυλάξεις ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού είναι ίδιες με εκείνες για τον BCG. Δεν απαιτούνται προφυλάξεις για το ANKTIVA επιπρόσθετα με τις προφυλάξεις για τον BCG.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2002/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σε συνδυασμό με τον Βάκιλο Calmette-Guérin (BCG) για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG (NMIBC) με καρκίνωμα in situ (CIS) με ή χωρίς θηλώδεις όγκους, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα αποτελέσματα από τη συνεχιζόμενη, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη QUILT-2.005 Φάσης 2b για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοκυστικού BCG σε συνδυασμό με έναντι του BCG μόνου του σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο με BCG NMIBC.	30 Ιουνίου 2027
Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σε συνδυασμό με τον Βάκιλο Calmette-Guérin (BCG) για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG (NMIBC) με καρκίνωμα in situ (CIS) με ή χωρίς θηλώδεις όγκους, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα τελικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης 5 ετών, για ασθενείς της συνεχιζόμενης, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτης QUILT-3.032 φάσης II/III.	31 Δεκεμβρίου 2029

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΑΝΚΤΙΝΑ 400 μικρογραμμάρια πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναιώρημα
νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο (0,4 mL) περιέχει 400 μικρογραμμάρια νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Όξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα,
υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναιώρημα
1 φιαλίδιο μίας δόσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοκυστική χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2002/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΑΝΚΤΙΝΑ 400 μg πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναώρημα
νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη
Για ενδοκυστική χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,4 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

ANKTIVA 400 μικρογραμμάρια πυκνό σκεύασμα για ενδοκυστικό εναιώρημα νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ANKTIVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ANKTIVA
3. Πώς χορηγείται το ANKTIVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ANKTIVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ANKTIVA και ποια είναι η χρήση του

Το ANKTIVA περιέχει τη δραστική ουσία νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη.

Το ANKTIVA χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου της ουροδόχου κύστης που δεν έχει εξαπλωθεί έξω από την ουροδόχο κύστη. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες που δεν έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με Βάκιλο Calmette-Guérin (BCG).

Το ANKTIVA χρησιμοποιείται μαζί με BCG και αμφότερα χορηγούνται μέσω της ουρήθρας στην ουροδόχο κύστη. Για περισσότερες πληροφορίες για τον BCG, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για το φάρμακο BCG που θα σας χορηγηθεί.

Πώς δρά το ANKTIVA

Η δραστική ουσία στο ANKTIVA, η νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη, δρα με δέσμευση σε μια πρωτεΐνη στο ανοσοποιητικό σύστημα που είναι γνωστή ως υποδοχέας ιντερλευκίνης-15 (IL-15). Αυτό ενεργοποιεί κύτταρα στο ανοσοποιητικό σύστημα που στοχεύουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ANKTIVA

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το ANKTIVA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κίνδυνος να χειροτερέψει ο καρκίνος σας εάν η εγχείρηση για την αφαίρεση όλης ή μέρους της ουροδόχου κύστης καθυστερήσει μετά από τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ANKTIVA σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο εάν είστε ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και ANKTIVA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να πάρετε ή να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η θεραπεία με το ANKTIVA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό επειδή δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

Θηλασμός

Το ANKTIVA μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Αντισύλληψη

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (έλεγχο των γεννήσεων) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ANKTIVA και έως μία εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει συμβουλές ως προς τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία με το ANKTIVA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το ANKTIVA περιέχει κάλιο και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το ANKTIVA

Το ANKTIVA θα σας χορηγείται από έναν εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας.

Η συνιστώμενη δόση του ANKTIVA είναι 400 μικρογραμμάρια. Αυτό το φάρμακο χορηγείται μαζί με BCG.

Χορήγηση

Πριν από τη χορήγηση, μην πιείτε κανένα υγρό για 4 ώρες πριν σας χορηγηθεί η θεραπεία. Το ANKTIVA χορηγείται με BCG ως μια ενδοκυστική ενστάλαξη, η οποία είναι ένα υγρό φάρμακο που χορηγείται απευθείας μέσα στην ουροδόχο κύστη μέσω ενός λεπτού, εύκαμπτου σωλήνα (καθετήρα) που εισάγεται εντός της ουρήθρας (του σωλήνα μέσω του οποίου τα ούρα μεταφέρονται από την ουροδόχο κύστη και αποβάλλονται από τον οργανισμό). Αφού χορηγηθούν τα ANKTIVA και BCG στην ουροδόχο κύστη, ο καθετήρας αφαιρείται από την ουρήθρα σας.

Θα πρέπει να περιμένετε 2 ώρες αφού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο πριν εκκενώσετε την ουροδόχο κύστη σας (δηλ. ουρήσετε). Εάν δεν μπορείτε να συγκρατήσετε το μείγμα για δύο ώρες, θα σας επιτραπεί να εκκενώσετε την ουροδόχο κύστη σας νωρίτερα, χωρίς να χρειαστεί να επαναλάβετε τη δόση.

Διάρκεια της θεραπείας

Θεραπεία επαγωγής

- Θα λάβετε μία δόση ANKTIVA με BCG μία φορά την εβδομάδα για 6 εβδομάδες. Αυτό είναι γνωστό ως θεραπεία επαγωγής.

Εάν ο πρώτος κύκλος της θεραπείας επαγωγής δεν λειτουργήσει πλήρως μετά από 3 μήνες, μπορεί να λάβετε έναν δεύτερο κύκλο (που ονομάζεται εκ νέου επαγωγή) ANKTIVA με BCG μία φορά την εβδομάδα για 6 επιπλέον εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης

- Εάν η θεραπεία επαγωγής ήταν επιτυχής, θα λάβετε μία δόση ANKTIVA με BCG μία φορά την εβδομάδα για 3 εβδομάδες τους μήνες 4, 7, 10, 13 και 19. Αυτό σημαίνει συνολικά έως και 15 δόσεις συντήρησης.
- Εάν δεν υπάρχουν σημεία καρκίνου τον μήνα 25 ή αργότερα, μπορεί να λάβετε ANKTIVA με BCG μία φορά την εβδομάδα για 3 εβδομάδες τους μήνες 25, 31 και 37. Μπορεί να χορηγηθούν 9 πρόσθετες δόσεις το μέγιστο. Η ανταπόκριση του όγκου σας στη θεραπεία θα αξιολογείται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες για έως 24 μήνες.
- Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει τη διακοπή του ANKTIVA με BCG σε αυτές τις περιπτώσεις:
 - ο εάν η νόσος παραμένει μετά από τη θεραπεία εκ νέου επαγωγής,
 - ο εάν η νόσος επιστρέψει ή χειροτερέψει,
 - ο εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή
 - ο εάν είστε στη θεραπεία για 37 μήνες.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το ANKTIVA

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ANKTIVA μαζί με BCG.

Ερεθισμός της ουροδόχου κύστης (όπως καύσος ή δυσφορία) μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενόσω το φάρμακο είναι στην ουροδόχο κύστη σας ή αφού ουρήσετε. Ενδέχεται επίσης να παρατηρήσετε αίμα στα ούρα για έως και 24 ώρες μετά από τη θεραπεία. Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια και προσωρινά. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν τα συμπτώματά σας είναι βαριά ή διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Επώδυνη ή μη άνετη ούρηση (δυσουρία)
- Συχνή ούρηση, με μικρές ποσότητες ούρων (πολλακιουρία)
- Αίμα στα ούρα (αιματουρία) και φλεγμονή της ουροδόχου κύστης με αιμορραγία (αιμορραγική κυστίτιδα)
- Μια αιφνίδια, ισχυρή ανάγκη για ούρηση (έπειξη προς ούρηση)
- Εξάντληση (κόπωση)
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Ρίγη
- Πυρετός (πυρεξία)
- Μυοσκελετικός πόνος, πόνος στη ράχη, πόνος στα πλευρά και πόνος στο άνω ή στο κάτω άκρο

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αιφνίδια σύσπαση της ουροδόχου κύστης (σπασμός της ουροδόχου κύστης), δυσκολία στην εκκένωση της ουροδόχου κύστης (κατακράτηση ούρων), καθυστέρηση στην έναρξη της ούρησης, υπερβολική ούρηση τη νύχτα (νυκτουρία), συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, μειωμένη ροή ούρων (μειωμένη ακτίνα ούρησης), αδυναμία ελέγχου της ούρησης (ακράτεια ούρων), φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα), φλεγμονή της ουροδόχου κύστης μη προκαλούμενη από λοίμωξη (μη λοιμώδης κυστίτιδα), πόνος ουροποιητικού, δυσφορία ουροποιητικού, πόνος ουροδόχου κύστης, δυσφορία ουροδόχου κύστης, ερεθισμός ουροδόχου κύστης, επείγουσα και μη ελεγχόμενη ανάγκη ούρησης (επιτακτική ακράτεια), λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα (λευκοκυττουρία), καρκινικά κύτταρα στα ούρα
- Λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), θωρακικός πόνος
- Διογκωμένοι λεμφαδένες (λεμφαδενοπάθεια)
- Ναυτία
- Νυχτερινή εφίδρωση
- Διάρροια
- Πονοκέφαλος
- Μειωμένη όρεξη
- Φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Εξάνθημα
- Μυϊκή αδυναμία
- Πόνος πέους, αίσθηση καύσου στο πέος, φλεγμονή του προστατικού αδένος (προστατίτιδα), διόγκωση του προστατικού αδένος που δεν είναι καρκινική (καλοήθης προστατική υπερπλασία), αίσθηση αιδοιοκολπικού καύσου
- Αφυδάτωση
- Έμετος
- Γριπώδης συνδρομή
- Βακτήρια στα ούρα χωρίς συμπτώματα (ασυμπτωματική βακτηριουρία) και βακτηριακή εξέταση θετική στα ούρα (βακτηριουρία),
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκαλείται από ασυνήθιστα μεγάλα ερυθρά αιμοσφαίρια (μακροκυτταρική αναιμία), αύξηση της κρεατινίνης που φαίνεται στην εξέταση αίματος, αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα (λευκοκυττάρωση), βακτήρια στο αίμα (βακτηραιμία)
- Ζάλη
- Δυσκοιλιότητα
- Μυϊκός πόνος/κάματος και πόνος (μυαλγία), κοιλιακός πόνος, πόνος κάτω κοιλίας και πόνος ακριβώς πάνω από το ηβικό οστό (υπερηβικός πόνος)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Λοίμωξη σε όλο το σώμα (Σηψαιμία)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Μειωμένο φιλτράρισμα από τους νεφρούς (ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος)
- Μη φυσιολογικά ούρα
- Αύξηση στα επίπεδα αποβλήτων αίματος (ουρία αίματος αυξημένη)
- Συχνή ούρηση (πολυουρία)
- Ασυνήθιστο υγρό από το πέος (έκκριμα πέους)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθρίτιδα)
- Κάματος στη θέση θεραπείας (πόνος στη θέση ενστάλαξης)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ANKTIVA

Το ANKTIVA θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ANKTIVA

- Η δραστική ουσία είναι η νογκαπενδεκίνη άλφα ινβακισέπτη. Ένα φιαλίδιο των 0,4 mL περιέχει 400 μικρογραμμάρια νογκαπενδεκίνης άλφα ινβακισέπτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι όξινο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου. Βλέπε παράγραφο 2 «Το ANKTIVA περιέχει κάλιο και νάτριο».

Εμφάνιση του ANKTIVA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Το φάρμακο διατίθεται σε ένα κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο μίας δόσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ANKTIVA συνιστάται σε δόση 400 μικρογραμμάτων, χορηγούμενη ενδοκυστικά ως ένα μείγμα με BCG συνιστώμενο σε μια δόση των 50 mL εντός της ουροδόχου κύστης μέσω ενός καθετήρα. Αφού ολοκληρωθεί η ενστάλαξη, αφαιρείται ο καθετήρας. Το ANKTIVA σε συνδυασμό με την πρόσμειξη BCG παραμένει στην ουροδόχο κύστη για 2 ώρες και κατόπιν εκκενώνεται η κύστη. Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να συγκρατήσουν το εναιώρημα για 2 ώρες θα πρέπει να επιτραπεί η εκκένωση της κύστης νωρίτερα, εάν χρειάζεται. Μην επαναλάβετε τη δόση, εάν ο ασθενής εκκενώσει την κύστη πριν από τις 2 ώρες.

Βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του BCG για πληροφορίες σχετικά με τη διατήρηση στην ουροδόχο κύστη και την τοποθέτηση του ασθενούς κατά την ενστάλαξη στην κύστη.

Σταθερότητα σε χρήση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση της πρόσμειξης του ANKTIVA με το:

- OncoTICE έχει καταδειχθεί για έως 2 ώρες σε 2 °C έως 8 °C, προστατευμένο από το φως.
- BCG-medac έχει καταδειχθεί για έως 24 ώρες σε 2 °C έως 8 °C, προστατευμένο από το φως.

Το ANKTIVA έχει μελετηθεί μόνο με το OncoTICE και το BCG-medac.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Προετοιμάστε ένα εναιώρημα BCG σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του παρασκευαστή του συγκεκριμένου BCG που χρησιμοποιείται. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο OncoTICE και BCG-medac.

Λάβετε ένα φιαλίδιο ANKTIVA (μην ανακινείτε), αφαιρέστε το αποσπώμενο πώμα και απολυμάνετε το πώμα εισχώρησης. Αναρροφήστε 0,4 mL του ANKTIVA χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνα και σύριγγα (1-3 mL). Χρησιμοποιώντας μια καθαρή τεχνική, προσθέστε αμέσως το ANKTIVA στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου που περιέχει το εναιώρημα BCG χρησιμοποιώντας κατάλληλους συνδέσμους και/ή διάφραγμα (κατά περίπτωση), ανάλογα με τον περιέκτη αλατούχου διαλύματος που χρησιμοποιείται για το εναιώρημα BCG. Αναμείξτε απαλά το εναιώρημα.

Σε περίπτωση που χυθεί μείγμα ANKTIVA BCG θα πρέπει να καθαρίζεται με κάλυψη της περιοχής με χαρτοπετσέτες εμποτισμένες με μυκοβακτηριδιοκτόνο απολυμαντικό για τουλάχιστον 10 λεπτά. Κάθε αχρησιμοποίητο ANKTIVA με BCG και όλος ο εξοπλισμός, οι προμήθειες και τα δοχεία με τα οποία έχει έρθει σε επαφή θα πρέπει να υποβάλλονται σε χειρισμό ως υλικά που περικλείουν βιολογικούς κινδύνους και η απόρριψή τους θα πρέπει να γίνεται ως απόβλητα βιολογικής επικινδυνότητας.

Ακούσια έκθεση στο μείγμα ANKTIVA BCG θα μπορούσε να προκύψει από αυτο-εμβολιασμό, με δερματική έκθεση μέσω μιας ανοικτής πληγής ή με κατάποση του ANKTIVA με BCG. Η έκθεση δεν

θα πρέπει να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες εκβάσεις για την υγεία σε υγιή άτομα. Ωστόσο, στην περίπτωση που πιθανολογείται ακούσιος αυτο-εμβολιασμός, συνιστάται να πραγματοποιηθεί δερματική δοκιμασία PPD κατά τη χρονική στιγμή του ατυχήματος και έξι εβδομάδες αργότερα για να ανιχνευθεί μετατροπή της δερματικής δοκιμασίας.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Οι τυπικές προφυλάξεις ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού είναι ίδιες με εκείνες για τον BCG. Δεν απαιτούνται προφυλάξεις για το ANKTIVA επιπρόσθετα με τις προφυλάξεις για τον BCG.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.