

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ANKTIVA 400 mikrogrammi, intravesikaalsuspensiooni kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal (0,4 ml) sisaldab 400 mikrogrammi alfanogapendekiininbakitsepti.

Alfanogapendekiininbakitsept on kompleks, mis koosneb kahest inbakitseptiga seotud alfanogapendekiini molekulist, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Intravesikaalsuspensiooni kontsentraat.

Alfanogapendekiininbakitsept on läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 7,4.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

ANKTIVA kombinatsioonis *Bacillus Calmette-Guérin*'iga (BCG) on näidustatud BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava papillaarse või mittepapillaarse *carcinoma in situ* (CIS) põievähi raviks täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Induktsioonravi

ANKTIVA soovitatav annus on 400 mikrogrammi manustatuna intravesikaalselt koos BCG-ga, mille soovitatav annus on 50 ml üks kord nädalas 6 nädala jooksul. Kui induktsioonravile järgneval esimesel hindamisel (12. nädalal) esineb residuaalne CIS +/- suure agressiivsusega mitteinvasiivne papillaarne kasvaja (Ta), võib manustada teise induktsioonravi kuuri (reinduktsioon ehk kordusinduktsioon) (vt lõik 4.4, mis käsitleb tsüstektomia korduvat kaalumist residuaalhaigusega patsientidel). Farmakodünaamilised omadused vt lõik 5.1.

#### Säilitusravi

Pärast BCG ja ANKTIVA'ga induktsioonravi soovitatakse patsientidel, kellel haigus puudub või esineb väikese agressiivsusega Ta, jätkata ravi annusega 400 mikrogrammi intravesikaalselt koos BCG-ga üks kord nädalas kolmel järjestikusel nädalal 4., 7., 10., 13. ja 19. kuul (kokku 15 annust).

Väikese agressiivsusega Ta püsimise korral on enne manustamist vajalik põievähi transuretraalne reseksioon (*transurethral resection of bladder tumour*; TURBT). Pärast TURBT-i võib ravi vajaduse korral kuni 28 päeva edasi lükata. Patsientidele, kellel 25. kuul ja hiljem püsib tsüstoskoopia (vastavalt võimalustele koos TURBT-i/biopsiaga) ja uriini tsütoloogia negatiivsete tulemuste põhjal täielik ravivastus, võib ANKTIVA't ja BCG-d manustada säilitusravina üks kord nädalas kolmel järjestikusel nädalal 25., 31. ja 37. kuul veel maksimaalselt 9 manustamiskorda. Kasvaja seisundit peab kuni 24 kuu jooksul hindama iga 3 kuu järel. Ravivastuse püsimise hindamisel kauem kui 24 kuu jooksul järgida kohalikke soovitusi.

Ravi on soovitatav katkestada, kui haigus püsib ka pärast viimast induktsioonravi (pärast esimest induktsiooni või, selle kasutamisel, pärast reinduktsiooni), tekib uuesti või progresseerub (uus CIS ja/või T1 või levinum staadium), või kui tekib mitteaktsepteeritav toksilisus või on saanud täis ravi maksimaalne kestus 37 kuud.

### Patsientide erirühmad

#### Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

#### Maksa- ja/või neerukahjustus

Maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

#### Lapsed

Puudub ANKTIVA asjakohane kasutus kuni 18-aastastel lastel ja noorukitel BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava papillaarse või mittepapillaarse *carcinoma in situ* põievähi raviks.

#### Manustamisviis

Intravesikaalseks kasutamiseks.

Mitte loksutada.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne intravesikaalset manustamist vt lõik 6.6.

ANKTIVA't manustatakse koos BCG-ga intravesikaalselt põide läbi kateetri. Ühendage kateeter otse suspensioonikonteineriga või kasutades 50 ml süstalt, mis on ühendatud sobiva suurusega nõela/liitmikuga; tõmmake 50 ml ANKTIVA ja BCG segu süstlasse ja ühendage see põiekateetriga. Manustage segu põiekateetri kaudu põide.

Pärast manustamise lõppu põiekateeter eemaldatakse. ANKTIVA ja BCG kombinatsiooni hoitakse põies 2 tundi ja seejärel väljutatakse urineerimise teel. Patsientidel, kes ei suuda suspensiooni 2 tundi põies hoida, võib vajaduse korral lasta varem urineerida. Kui patsient urineerib enne 2 tunni möödumist, ei tohi manustamist korrata.

Teave põies hoidmise kohta ja patsiendi asendi kohta põide manustamisel vt BCG ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõte.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

**Ainult intravesikaalseks kasutamiseks. ANKTIVA't EI TOHI manustada subkutaanselt, intravenoosselt ega intramuskulaarselt.**

##### Ranked süsteemsed BCG-infektsioonid/reaktsioonid

Enne BCG-ga ravi alustamist peab kaaluma raskete süsteemsete BCG-infektsioonide võimalust ja vajadust tuberkuloosivastase ravi järele. Vt konkreetse kasutatava BCG ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

##### Lihaskihti haarava ja metastaatilise põievähini progresseerumise risk tsüstektomia edasilükkamise korral

Tsüstektomia edasilükkamine BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava papillaarse või mittepapillaarse *carcinoma in situ* põievähiga patsientidel, keda on ravitud ANKTIVA ja BCG kombinatsioonraviga, võib viia lihaskihti haarava või metastaatilise põievähi kujunemiseni.

Uuringus QUILT-3.032 progresseerus 100-st ANKTIVA ja BCG kombinatsioonraviga ravitud BCG-le mittereageeriva *carcinoma in situ* põievähiga patsiendist haigus lihaskihti haarava (T2 või levinum staadium) põievähini 10%-l patsientidest (n = 10; 95% usaldusvahemik 4,9...17,6%); neist 2 patsiendil progresseerus haigus raviperioodi jooksul. Nendest 10 patsiendist 3 olid enne progresseerumist saavutanud täieliku ravivastuse (raviperiood 16,1...108,0 nädalat), samas kui 7 ei olnud seda saavutanud (raviperiood 5,3...24,1 nädalat). Neli patsienti nimetatud 7-st täieliku ravivastusega patsiendist said ka teise induktsioonravi (reinduktsiooni). Neljal patsiendil tuvastati haiguse progresseerumine tsüstektomia ajal. Mediaanaeg püsiva või korduva CIS-i tuvastamisest kuni lihaskihti haarava haiguse kujunemiseni oli 224 päeva (vahemik: 0...854). Uuringu QUILT-3.032 kõikidest osalejatest tekkis 63,5-kuulise jälgimisperioodi jooksul metastaatiline haigus 24. kuuks 5%-l (12. kuuks mitte kellelgi). Viiel patsiendil 70-st (5/70), kellele ei tehtud reinduktsiooni, progresseerus haigus lihaskihti haaravaks või metastaatiliseks haiguseks; haiguse progresseerumine esines viiel patsiendil 30-st (5/30) teise induktsioonravi (reinduktsiooni) saanud patsiendist. Reinduktsiooni saanud patsientidel (n = 30, 30%) oli täieliku ravivastuse määr 50% (95% usaldusvahemik: 31,3; 68,7) ja täieliku ravivastuse kestus oli 12,0 kuud (95% usaldusvahemik: 3,9; 21,5). Reinduktsiooni mittevajavate patsientide alarühmas (n = 70) oli täieliku ravivastuse määr 80% (95% usaldusvahemik: 68,7; 88,6) ja ravivastuse kestus oli 28,7 kuud (95% usaldusvahemik: 20,7; ei saanud määrata).

Kui CIS-iga patsiendid, kes on meditsiiniliselt sobivad tsüstektomiaks, ei ole saavutanud ANKTIVA ja BCG kombinatsiooniga induktsioonravi järel 12. nädala hindamiseks täielikku ravivastust (haiguse puudumine või väikese agressiivsusega Ta), tuleb reinduktsiooni alternatiivina kaaluda tsüstektomiat (vt lõik 4.2). Lihaskihti haarava haiguse või metastaatilise põievähi tekkerisk suureneb seda enam, mida kauem tsüstektomiat püsiva CIS-i esinemise korral edasi lükatakse.

##### Abiained

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 1 nädal pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

Ravi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel ei ole ANKTIVA'ga reproduktsiooniuringuid tehtud, kuid tiinuse hiirudelites suurendab IL-15 signaalirada emaka NK-rakkude (*natural killer cells*) hulka, mille tulemusel toodetakse gammainterferooni (IFN- $\gamma$ ). See vähendab emaslooma tolerantsust loodete suhtes ja põhjustab tiinuste katkemise sagenemist (vt lõik 5.3). Need tulemused viitavad võimalikule riskile. Ravi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine

Kuna alfanogapendekiininbakteritsepti (ANKTIVA) süsteemne ekspositsioon imetaval naisel pärast intravesikaalset manustamist on ebaoluline (alla kvantifitseerimispiiri), siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata (vt lõik 5.2). Andmed alfanogapendekiininbakteritsepti (ANKTIVA) esinemise kohta rinnapiimas, toimete kohta imetatavale lapsele või rinnapiima tootmisele puuduvad. Ravi võib kasutada imetamise ajal.

##### Fertiilsus

Kliinilised andmed ravi toimete kohta fertiilsusele puuduvad. Kuna alfanogapendekiininbakteritsepti süsteemne ekspositsioon pärast intravesikaalset manustamist on alla kvantifitseerimispiiri, siis toimet fertiilsusele ei ole oodata.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Ravimi kõige sagedamad kõrvaltoimed uuringus QUILT-3.032 olid düsuuria (35%), hematuuria (35%), pollakisuuria (32%), kuseteede infektsioon (24%), urineerimispakitsus (22%), väsimus (20%), külmavärinad (13%), lihaste ja luustiku valu (11%) ning palavik (10%). Esitatud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedused ei pruugi olla täielikult tingitud ainult ravimist, aga võivad olla osaliselt tingitud ravitavast haigusest või teistest kombinatsioonis kasutatavatest ravimitest.

Järgnevaid  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeid esines rohkem kui ühel patsiendil: kuseteede infektsioon (4 patsiendil, 2%), baktereemia (2 patsiendil, 1%), sepsis (2 patsiendil, 1%), hematuuria (5 patsiendil, 3%), lihaste ja luustiku valu (2 patsiendil, 1%) ja müalgia (2 patsiendil, 1%).

Järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid esines rohkem kui ühel patsiendil: kuseteede infektsioonid (3 patsiendil, 2%), baktereemia (2 patsiendil, 1%), hematuuria (5 patsiendil, 3%).

## Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed kliinilisest uuringust (n = 180), kus uuritavatele (vanuses 46...93 aastat) manustati ANKTIVA't kombinatsioonis BCG-ga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus määrati alljärgnevate kriteeriumite põhjal: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100 \dots < 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1\,000 \dots < 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000 \dots < 1/1\,000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi.

**Tabel 1. Kõrvaltoimed ANKTIVA ja BCG kombinatsiooni manustamisel**

| Organsüsteemi klass                              | Esinemissageduse kategooria | Kõrvaltoime                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | väga sage                   | kuseteede infektsioon                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | sage                        | tsüstiit, bakteriuuria <sup>a</sup> , baktereemia, sepsis                                                                                                                                                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | sage                        | aneemia <sup>b</sup> , leukotsütoos, lümfadenopaatia                                                                                                                                                                      |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | sage                        | söögiisu vähenemine, dehüdratsioon                                                                                                                                                                                        |
| Närvisüsteemi häired                             | sage                        | pearinglus, peavalu                                                                                                                                                                                                       |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | sage                        | düspnoe                                                                                                                                                                                                                   |
| Seedetrakti häired                               | sage                        | diarröa, iiveldus, kõhuvalu <sup>c</sup> , kõhukinnisus, oksendamine                                                                                                                                                      |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | sage                        | öine higistamine, kihelus, lööve                                                                                                                                                                                          |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         | väga sage                   | lihaste ja luustiku valu <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | sage                        | müalgia <sup>e</sup> , artralgia, lihastenõrkus                                                                                                                                                                           |
|                                                  | aeg-ajalt                   | artriit                                                                                                                                                                                                                   |
| Neerude ja kuseteede häired                      | väga sage                   | hematuuria <sup>f</sup> , düsuuria, pollakisuuria, urineerimispakitsus                                                                                                                                                    |
|                                                  | sage                        | põiespasm, mitteinfektsioosne tsüstiit, nüktuuria, uriinipidamatus, kuseteede valu <sup>g</sup> , uriiniretensioon, põievalu <sup>h</sup> , tunginkontinents, alumiste kuseteedega seotud sümptomid, urineerimistakistus, |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           | uriinijoa tugevuse vähenemine, leukotsütuuria <sup>i</sup>                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | aeg-ajalt | kõrvalekalle uriiniproovis, polüuuria, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine, vere ureasisalduse suurenemine |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | sage      | genitaalide valu <sup>j</sup> , prostatiit, eesnäärme healoomuline hüperplaasia                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | aeg-ajalt | eritis peenisest                                                                                                   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | väga sage | väsimus, külmavärinad, palavik                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | sage      | gripitaoline haigus, valu rinnus                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | aeg-ajalt | valu manustamiskohas                                                                                               |
| Uuringud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | sage      | kreatiniinisalduse suurenemine veres, vähirakkude esinemine uriinis                                                |
| <sup>a</sup> Hõlmab bakteruuriat, asümptomaatilist bakteruuriat ja bakteriaalse uuringu positiivset tulemust.<br><sup>b</sup> Hõlmab aneemiat ja makrotsütaarset aneemiat.<br><sup>c</sup> Hõlmab kõhuvalu, alakõhuvalu ja suprapuubilist valu.<br><sup>d</sup> Hõlmab lihaste ja luustiku valu, seljavalu, küljevalu ja valu jäseses.<br><sup>e</sup> Hõlmab müalgiaat ja valu.<br><sup>f</sup> Hõlmab hematuuriat, hemorraagilist tsüstiiti ja vere esinemist uriinis.<br><sup>g</sup> Hõlmab kuseteede valu ja ebamugavustunnet kuseteedes.<br><sup>h</sup> Hõlmab põievalu, ebamugavustunnet põies ja põieärritust.<br><sup>i</sup> Hõlmab leukotsütuuriat ja vere valgeliblede esinemist uriinis.<br><sup>j</sup> Hõlmab peenise valu, põletustunnet peenises, vulvovaginaalset põletustunnet. |           |                                                                                                                    |

#### Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Arvestades alfanogapendekiininbakterisepti immuunsüsteemi aktiveerivat toimet, ei saa välistada immuunsüsteemiga seotud toksilisust, kuigi süsteemne ekspositsioon pärast intravesikaalset manustamist on alla kvantifitseerimispiiri.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Puuduvad andmed, mis viitaksid sellele, et üleannustamine põhjustab muid sümptomeid peale kirjeldatud kõrvaltoimete. Üleannustamise korral peab patsiente hoolikalt jälgima kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja kasutama asjakohast sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: interleukiinid, ATC-kood: L03AC03

## Toimemehhanism

Alfanogapendekiininbakitsept on IL-15 retseptori agonist. IL-15 signaaliülekanne toimub heterotrimeerse retseptori vahendusel, mis koosneb ühisest gamma-ahela ( $\gamma$ ) alaühikust, beeta-ahela ( $\beta$ ) alaühikust ja IL-15-spetsiifilisest alfa-alaühikust (IL-15 alfa-retseptor). IL-15 transpresentsitakse IL-15 alfa-retseptori abil CD4+ ja CD8+ T-rakkude ja NK-rakkude pinnal olevale ühisele IL-2/IL-15 retseptorile ( $\beta$  ja  $\gamma$ ).

Alfanogapendekiininbakitsepti seundumine IL-15 retseptoriga põhjustab NK-, CD4+, CD8+ ja mälu-T-rakkude proliferatsiooni ja aktivatsiooni ilma immunosupressiivsete Treg-rakkude proliferatsioonita.

## Farmakodünaamilised toimed

### Immunogeensus

Uuringu QUILT-2.005 IIb faasis tekkisid 5%-l uuritavatest ravi tagajärjel ravimivastased antikehad. Uuringu QUILT-3.032 tekkisid 3%-l uuritavatest ravi tagajärjel ravimivastased antikehad.

Ravimivastastel antikehadel ei täheldatud mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele. Andmed on siiski piiratud.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravi efektiivsust hinnati uuringus QUILT-3.032, mis oli ühe uuringurühmaga avatud disainiga mitmekeskuseline uuring, milles osales 100 patsienti, kellel oli pärast transuretraalset resektsooni BCG-le mittereageeriv lihaskihti mittehaarav Ta/T1 papillaarne või mittepapillaarne suure riskiga *carcinoma in situ* põievähk.

BCG-le mittereageeriv lihaskihti mittehaarav suure riskiga *carcinoma in situ* põievähk oli määratletud kui püsiv või korduv CIS, üksi või koos Ta/T1 levikuga haigusega, 12 kuu jooksul pärast piisava BCG-ga ravi lõppu. Piisav BCG-ga ravi oli määratletud kui vähemalt 5 annuse manustamine esmase induktsioonravikuuri 6 annusest pluss kas vähemalt 2 annust säilitusravi 3 annusest või vähemalt 2 annust teise induktsioonravikuuri 6 annusest. Enne ravi oli kõigile Ta või T1 levikuga haigusega patsientidele tehtud TURBT kogu resekteeritava haiguse eemaldamiseks. Lubatud oli residulaane CIS, mis ei olnud eemaldatav täieliku resektsooni, diatermia ega kauterisatsiooniga. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis või praegu lihaskihti haarav haigus (st T2, T3 või T4), paikset levinud, metastaatiline ja/või ekstraskeetaalne (st ureetrit, ureeterit või neeruvaagnat haarav) põievähk ja pideval süsteemsel steroidravil (> 10 mg prednisooni suu kaudu ööpäevas või selle ekvivalent) olevad immuunkomprimeeritud patsiendid.

Levikuta haigusega või väikese agressiivsusega Ta haigusega patsiendid said induktsioonravi perioodi ajal 400 mikrogrammi ANKTIVA't koos BCG-ga üks kord nädalas kuuel järjestikusel nädalal ja seejärel üks kord nädalas kolmel järjestikusel nädalal 4., 7., 10., 13. ja 19. kuul (kokku 15 annust). Väikese agressiivsusega Ta esinemise korral tuli enne manustamist teha TURBT. Vajaduse korral oli lubatud ravi edasi lükata kuni 28 päeva pärast TURBT-i/biopsiat. Patsiendid, kellel esines 3. kuul püsiv CIS või suure agressiivsusega Ta, said teise induktsioonravikuuri. Patsientidele, kellel 25. kuul ja hiljem püsis tsüstoskoopia (vastavalt võimalustele koos TURBT-i/biopsiaga) ja uriini tsütoloogia negatiivsete tulemuste põhjal täielik ravivastus, manustati täiendavalt ravi üks kord nädalas kolmel järjestikusel nädalal 25., 31. ja 37. kuul veel maksimaalselt 9 manustamiskorda. Kasvaja seisundit hinnati kuni 2 aasta jooksul iga 3 kuu järel. Ravivastuse püsimise hindamisel kauem kui 24 kuu jooksul järgiti kohalikke soovitusi. Täieliku ravivastuse hindamiseks tuli esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist võtta biopsiaid juhuvaliku alusel või tsüstoskoopia kontrolli all.

Efektiivsuse peamine tulemusnäitaja oli täielik ravivastus mis tahes ajal, hinnatuna kohaliku patoloogilise uuringu ja ravivastuse kestuse põhjal. Täielik ravivastus oli määratletud järgmiselt:

- a. tsüstoskoopia negatiivne tulemus ja uriini tsütoloogilise analüüsi negatiivne tulemus (sh atüüpiline) või

- b. tsüstoskoopia positiivne tulemus koos biopsial tõestatud healoomulise või väikese agressiivsusega lihaskihti mittehaarava Ta põievähiga ja negatiivne tsütoloogiline uuring või
- c. tsüstoskoopia negatiivne tulemus koos vähirakkude leidumisega uriini tsütoloogilisel uuringul, kui täidetud on mõlemad järgmised kriteeriumid: 1) vähk leiti kuseteede ülaosast või prostatat läbivas ureetras ja 2) juhuslikult võetud biopsiad põiest olid haiguse suhtes negatiivsed.
- d. Arstivisiidi tulemust, mille ajal tsüstoskoopia tulemus oli negatiivne ja esines üks või rohkem järjestikust puuduvat, kahtlast või pahaloolumuliste rakkudega uriini tsütoloogilist uuringut ja järgnev uriini tsütoloogiline uuring oli negatiivne või atüüpiline ja tsüstoskoopia oli normaalne (või tsüstoskoopia kahtlase või ebanormaalse leiu korral oli biopsia haiguse suhtes negatiivne), peetakse täielikuks ravivastuseks.

Patsientide mediaanvanus oli 73 aastat (vahemik 50...91 aastat); 87% olid meessoost; valgenahalisi oli 90%, mustanahalisi 7%, asiaate 1%, Ameerika põliselanikke või Alaska põliselanikke 1% ning teadmata rassilise kuuluvusega uuritavaid 1%; patsientide ECOG-i (*Eastern Cooperative Oncology Group*; patsiendi üldseisundi ja igapäevatoimetuleku hindamisrühm) sooritusvõime skoor uuringu alguses oli 0 (83%) või 1 (17%). Uuringus QUILT-3.032 suitsetamise kohta andmeid ei kogutud. ANKTIVA kliinilistes uuringutes osalenud kõikidest BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava põievähiga patsientidest olid 84% üle 65-aastased või vanemad ja 40% olid 75-aastased või vanemad.

Kasvajad iseloomustavad näitajad uuringusse kaasamisel olid järgmised: CIS ilma Ta/T1 papillaarse haiguseta (74%), CIS koos Ta papillaarse haigusega (17%) või CIS koos T1 +/- Ta papillaarse haigusega (9%). Lihaskihti mittehaarava suure riskiga põievähiga patsientidest esines uuringu alguses refraktaarne haigus 44%-l ja haiguse retsidiiv 56%-l. Varem saadud BCG annuste mediaanarv oli 12 annust (vahemik 5...48 annust); 13% olid saanud varem osalisi BCG annuseid. Uuringu alguses oli tsüstoskoopiaks kasutatud järgnevaid kuvamismetoodikaid: ainult valge valgus (63%), valge ja sinine valgus (28%), kitsas lainepikkus (6%) ja teadmata meetod (3%).

Jälgimisperioodi mediaankestus oli 25,68 kuud. Efektiivsuse tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 2. 30% (n = 30) patsientidest said teise induktioonravikuuri.

**Tabel 2. Efektiivsuse tulemused uuringus QUILT-3.032**

|                                                                                 | <b>ANKTIVA koos BCG-ga<br/>(n = 100)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Täieliku ravivastuse määr (95% CI)</b>                                       | 71% (61; 80)                             |
| <b>Täieliku ravivastuse mediaankestus (n = 71)</b>                              | 26,6 kuud (13,0; 49,9)                   |
| Vahemik kuudes <sup>a</sup>                                                     | 0,0...≥ 54 kuud                          |
| <b>Ravile reageerivate uuritavate täieliku ravivastuse määr 12. ja 24. kuul</b> |                                          |
| Täieliku ravivastusega uuritavate % (n) osakaal 12. kuul                        | 66% (47/71)                              |
| Täieliku ravivastusega uuritavate % (n) osakaal 24. kuul                        | 42% (30/71)                              |

≥ näitab kehtvat ravivastust

<sup>a</sup> Põhineb 71 patsiendil, kes saavutasid täieliku ravivastuse mis tahes ajal; periood arvestati täieliku ravivastuse saavutamise hetkest.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ANKTIVA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta põievähi ravi korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

#### Tingimuslik müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Alfanogapendekiininbaktisepti (ANKTIVA) süsteemne ekspositsioon oli kõikidel patsientidel pärast heakskiidetud soovitatava annuse manustamist vähem kui 100 pg/ml. See oli kõikidel patsientidel väiksem kui kvantifitseerimise alampiir.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse tavapärased mittekliinilised uuringud ei ole intravenoossel ega subkutaansel manustamisel näidanud kahjulikku toimet inimesele, sest alfanogapendekiininbaktisepti (ANKTIVA) kliiniline süsteemne ekspositsioon pärast intravesikaalset manustamist on ebaoluline.

ANKTIVA'ga ei ole reproduktsiooni loomkatseid tehtud. Arvatakse, et IL-15 signaalirada osaleb tiinuse ajal loote suhtes tekkiva tolerantsuse säilitamises. Tiinuse hiirmudelites on näidatud, et IL-15 sekundaarne signaaliülekanne mehhanism suurendab emaka NK-rakkude hulka. See toodab gammainterferooni (IFN- $\gamma$ ), mis vähendab emasloomade tolerantsust loodete suhtes ja põhjustab tiinuste katkemise sagenemist.

Alfanogapendekiininbaktiseptiga (ANKTIVA) ei ole loomadel fertiilsusuuringuid tehtud. Rottidel ja ahvidel tehtud korduvtoksilisuse uuringus, kestusega vastavalt 13 nädalat ja 1 kuu, märgatavaid toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele ei täheldatud. Samas, ahvid ei olnud uuringu tegemise ajal suguküpsed.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumvesinikfosfaat  
Kaaliumdivesinikfosfaat  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

ANKTIVA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus järgmiste ravimite segudega:

- OncoTICE – tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult;
- BCG-medac – tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.

ANKTIVA't on uuritud ainult koos OncoTICE ja BCG-medac'iga.

Kui pakendi avamise / preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise / lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali väliskarbis, valguse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,4 ml lahust viaalis, millel on punnkork (klorobutüülkummist, Flurotec B2-40 kattega) ja kollasest polüpropüleenist eemaldatava kattega alumiiniumümbris.

Pakendi suurus: 1 üheannuseline viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui lahus ja pakend võimaldavad, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi, hävitage viaal.

Valmistage BCG suspensioon ette vastavalt konkreetse kasutatava BCG ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhiste. Kasutada tohib ainult OncoTICE't ja BCG-medac'it.

Võtke viaal ANKTIVA't (ärge loksutage), eemaldage korgi pealmine kate ja desinfitseerige punnkork. Võtke viaalist 0,4 ml ANKTIVA't, kasutades steriilset nõela ja süstalt (1...3 ml). Järgides aseptilist tehnikat, lisage ANKTIVA kohe BCG suspensiooni sisaldavasse naatriumkloriidi lahusesse. Kasutage vajalikke liitmikke ja/või korke, sõltuvalt BCG suspensiooni jaoks kasutatavast füsioloogilise lahuse konteinerist. Segage suspensiooni ettevaatlikult.

Mahaläinud ANKTIVA ja BCG segu puhastamiseks tuleb see koht vähemalt 10 minutiks katta tuberkulotsiidse desinfektandiga määrjaks tehtud pabersalvrätidega. ANKTIVA ja BCG kasutamata segu ja kogu sellega kokku puutunud varustust, tarvikuid ja anumaid tuleb käsitseda bioloogiliselt ohtlikena ja vastavalt hävitada.

Juhuslik kokkupuude ANKTIVA ja BCG seguga võib toimuda endale süstimise, nahahaava kaudu dermaalse ekspositsiooni või allaneelamise teel. Tervel inimesel ei tohiks ekspositsioon märkimisväärsed tervisekahjustusi põhjustada. Juhusliku endale süstimise kahtluse korral on selle toimumise ajal ja kuus nädalat hiljem soovitatav teha tuberkuliini nahatest, et hinnata muutuseid tuberkuliin testi tulemustes.

### Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

Isikukaitsevahendite kasutamise kohta kehtivad samad standardsed ettevaatusabinõud nagu BCG korral. ANKTIVA kasutamisel ei ole vaja täiendavaid ettevaatusabinõusid peale nende, mis kehtivad BCG käsitlemisel.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2002/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA  
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST  
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE  
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA  
JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Madalmaad

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

## E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| Kirjeldus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kuupäev            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Alfanogapendekiininakitsepti ja <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> 'i (BCG) kombinatsiooni efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava papillaarse või mittepapillaarse <i>carcinoma in situ</i> pöievähiga täiskasvanute raviks esitab müügiloo hoidja tulemused käimasolevast avatud disainiga randomiseeritud IIb faasi uuringust QUILT-2.005, milles hinnatakse BCG ja alfanogapendekiininakitsepti kombinatsiooni <i>versus</i> ainult BCG intravesikaalse manustamise efektiivsust ja ohutust BCG-d varem mittesaanud lihaskihti mittehaarava invasiivse pöievähiga patsientidel. | 30. juuni 2027     |
| Alfanogapendekiininakitsepti ja <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> 'i (BCG) kombinatsiooni efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks BCG-le mittereageeriva lihaskihti mittehaarava papillaarse või mittepapillaarse <i>carcinoma in situ</i> pöievähiga täiskasvanute raviks esitab müügiloo hoidja käimasoleva avatud disainiga ühe uuringurühmaga II/III faasi uuringus QUILT-3.032 osalevate patsientide lõpptulemused, sealhulgas 5-aastase jälgimisperioodi andmed.                                                                                                                                                            | 31. detsember 2029 |

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARBI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ANKTIVA 400 mikrogrammi, intravesikaalsuspensiooni kontsentraat  
alfanogapendekiininbaktisept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal (0,4 ml) sisaldab 400 mikrogrammi alfanogapendekiininbaktisepti.

**3. ABIAINED**

Abiained: dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdrosiid. Lisateave vt pakendi infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Intravesikaalsuspensiooni kontsentraat  
1 üheannuseline viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Mitte loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravesikaalseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilivusaeg vt pakendi infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaali väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/25/2002/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ANKTIVA 400 µg, intravesikaalsuspensiooni kontsentraat  
alfanogapendekiininbakitsept  
Intravesikaalseks kasutamiseks.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,4 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### ANKTIVA 400 mikrogrammi, intravesikaalsuspensiooni kontsentraat alfanogapendekiininbaktisept

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne selle ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ANKTIVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ANKTIVA't
3. Kuidas ANKTIVA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ANKTIVA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on ANKTIVA ja milleks seda kasutatakse

ANKTIVA sisaldab toimeainet alfanogapendekiininbaktisept.

ANKTIVA't kasutatakse täiskasvanutel, et ravida põiest väljapoole mittelevinud teatud tüüpi põievähki. Ravimit kasutatakse täiskasvanutel, kes ei ole reageerinud ravile *Bacillus Calmette-Guérin*'iga (BCG).

ANKTIVA't kasutatakse koos BCG-ga ja mõlemat ravimit manustatakse läbi kusiti põide. Lisateabe saamiseks BCG kohta lugege teile manustatava BCG ravimi pakendi infolehte.

#### Kuidas ANKTIVA toimib

ANKTIVA toimeaine alfanogapendekiininbaktisept seondub immuunsüsteemi valguga, mis on tuntud kui interleukiin-15 (IL-15) retseptor. See aktiveerib immuunsüsteemi rakke, mis hävitavad vähirakke.

#### 2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse ANKTIVA't

##### ANKTIVA't ei tohi teile manustada

- kui olete alfanogapendekiininbaktisepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teie põie täieliku või osalise eemaldamise operatsiooni lõukatakse selle ravimiga ravi järel edasi, on oht, et vähk süveneb.

##### Lapsed ja noorukid

ANKTIVA ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Kui te olete alla 18 aasta vana, ei tohi teile seda ravimit manustada.

## **Muud ravimid ja ANKTIVA**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada või võtta mis tahes muid ravimeid.

## **Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased meetodid**

### Rasedus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ravi ANKTIVA'ga ei ole raseduse ajal soovitatav, sest ei ole teada, kas see ravim võib loodet kahjustada või mitte.

### Imetamine

ANKTIVA't võib kasutada imetamise ajal.

### Rasestumisvastased meetodid

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate ANKTIVA'ga ravi ajal ja üks nädal pärast viimase annuse saamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Teie arst annab teile nõu sobivate rasestumisvastaste meetodite kohta.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

ANKTIVA'ga ravi ei mõjuta või mõjutab minimaalselt teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## **ANKTIVA sisaldab kaaliumi ja naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas ANKTIVA't manustatakse**

ANKTIVA't manustab teile väljaõppinud tervishoiutöötaja.

ANKTIVA soovitatav annus on 400 mikrogrammi. Seda ravimit manustatakse koos BCG-ga.

### **Manustamine**

4 tundi enne ravi algust ärge jooge ühtegi vedelikku. ANKTIVA manustatakse koos BCG-ga vedelal kujul põide läbi õhukese painduva vooliku (kateetri), mis sisestatakse kusitisse (juhasse, mille kaudu uriin kehast väljub). Pärast ANKTIVA ja BCG manustamist põide võetakse kateeter välja.

Pärast ravimi manustamist tuleb oodata 2 tundi, enne kui võite oma põie tühjendada (st urineerida). Kui te ei suuda segu kaks tundi põies hoida, võite põie ka varem tühjendada, ilma et peaks ravimi manustamist kordama.

### **Ravi kestus**

#### Induktsioonravi

- Saate ühe annuse ANKTIVA't koos BCG-ga üks kord nädalas 6 nädala jooksul. Seda nimetatakse induktsioonraviks.

Kui induktsioonravi esimene kuur ei ole 3 kuu pärast täielikult toiminud, võite saada ka teise kuuri ANKTIVA ja BCG kombinatsiooni üks kord nädalas veel 6 nädala jooksul (nimetatakse kordusinduktsiooniks ehk reinduktsiooniks).

#### Säilitusravi

- Kui induktsioonravi oli edukas, saate ühe annuse ANKTIVA't koos BCG-ga üks kord nädalas 3 nädala jooksul 4., 7., 10., 13. ja 19. kuul. Nii saate kokku kuni 15 säilitusravi annust.
- Kui 25. kuul või hiljem vähi nähud puuduvad võite saada ühe annuse ANKTIVA't koos BCG-ga üks kord nädalas 3 nädala jooksul 25., 31. ja 37. kuul. Manustada võib maksimaalselt 9 lisaannust. Kasvaja reageerimist ravile hinnatakse kuni 24 kuu jooksul vähemalt iga 3 kuu järel.
- Teie arst võib soovitada ANKTIVA ja BCG kombinatsiooni manustamise lõpetada alljärgnevates olukordades:
  - o kui haigus jääb alles ka pärast kordusinduktsiooni;
  - o kui haigus tuleb tagasi või süveneb;
  - o kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed või
  - o kui te olete ravi saanud 37 kuud.

### **Kui te lõpetate ANKTIVA saamise**

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. ANKTIVA't koos BCG-ga saanud patsientidel on täheldatud järgmiseid kõrvaltoimeid.

Ravi ajal – kui ravim on teie põies või pärast urineerimist – võib esineda põieärritus (nt põletustunne või ebamugavustunne). Kuni 24 tunni jooksul pärast ravi võite märgata uriinis ka verd. Tavaliselt on need sümptomid kerged ja mööduvad. **Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teie sümptomid on rasked või kestavad kaua.**

### **Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Valu või ebamugavustunne urineerimisel (düsuuria)
- Sage väikeste koguste urineerimine (pollakisuuria)
- Veri uriinis (hematuuria) ja veritsusega põiepõletik (hemorraagiline tsüstiit)
- Äkiline tugev urineerimistung
- Väsimus
- Kuseteede nakkus
- Kül mavärinad
- Palavik
- Lihaste ja luustiku valu, seljavalu, küljevalu ja valu jäsemetes

### **Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni kui 1 inimesel 10-st)

- Põie äkiline kokkutõmme (põiespasm), raskused põie tühjendamisel (uriinipeetus), urineerimistakistus, liigne öine urineerimine (nüktuuria), alumiste kuseteedega seotud sümptomid, uriinivoolu vähenemine (nõrk uriinijuga), võimetus kontrollida urineerimist (põiepidamatus), põiepõletik (tsüstiit), mittenakkuslik põiepõletik (mitteinfektsioosne tsüstiit), valu kuseteedes, ebamugavustunne kuseteedes, valu põies, ebamugavustunne põies, põieärritus, äkiline ja kontrollile mittealluv vajadus urineerida (tunginkontinents), vere valgeliblede esinemine uriinis (leukotsütuuria), vähirakkude esinemine uriinis
- Õhupuudus või hingeldus või raskused hingamisel (düsnoe), valu rinnus
- Lümfisõlmede paistetus (lümfadenopaatia)
- Iiveldus
- Öine higistamine
- Kõhuvalu
- Peavalu
- Söögiisu vähenemine
- Nahasügelus (kihilus)
- Lööve

- Lihasenõrkus
- Valu peenises, põletustunne peenises, eesnäärmepõletik (prostatiiit), eesnäärme mittepahaloomuline suurenemine (eesnäärme healoomuline hüperplaasia), põletustunne lahkliha ja tupe piirkonnas
- Dehüdratsioon
- Oksendamine
- Gripitaoline haigus
- Bakterid uriinis ilma sümptomiteta (asümptomaatiline bakteruuria) ja uriini bakteriaalse uuringu positiivne tulemus (bakteruuria)
- Vere punaliblede väike arv (aneemia), ebatavaliselt suurte vere punaliblede tekke tagajärjel vähenenud vere punaliblede arv (makrotsütaarne aneemia), kreatiniini sisalduse suurenemine, vere valgeliblede sisalduse suurenemine veres (leukotsütoos), bakterid veres (baktereemia)
- Pearinglus
- Kõhukinnisus
- Lihasevalu/-hellus ja valu (müalgia), kõhuvalu, alakõhuvalu ja valu vahetult häbemeluu kohal
- Liigesevalu (artralgia)
- Kogu keha haarav nakkus (sepsis)

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni kui 1 inimesel 100-st)

- Neerutalitluse halvenemine (glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine)
- Kõrvalekalle uriiniproovis
- Jääkainete sisalduse suurenemine veres (vere ureasisalduse suurenemine)
- Sage urineerimine (polüuuria)
- Ebatavalise vedeliku eritumine sugutist (eritis peenisest)
- Liigesevalu (artriit)
- Hellus ravikohas (valu manustamiskohas)

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas ANKTIVA't säilitada**

ANKTIVA't säilitatakse haiglas või kliinikus. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaali väliskarbis, valguse eest kaitstult.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida ANKTIVA sisaldab**

- Toimeaine on alfanogapendekiininbaktisept. Üks viaal (0,4 ml) sisaldab 400 mikrogrammi alfanogapendekiininbaktisepti.
- Teised koostisosad on dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid. Vt lõik 2 „ANKTIVA sisaldab kaaliumi ja naatriumi“.

### **Kuidas ANKTIVA välja näeb ja pakendi sisu**

Ravim on läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Ravim on saadaval karbis, mis sisaldab 1 üheannuselist viaali.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Madalmaad

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

-----

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Ravimi manustamine

ANKTIVA soovitatav annus on 400 mikrogrammi manustatuna läbi kateetri põide koos BCG-ga, mille soovitatav annus on 50 ml. Pärast manustamise lõppu põiekateeter eemaldatakse. ANKTIVA ja BCG kombinatsiooni hoitakse põies 2 tundi ja seejärel väljutatakse urineerimise teel. Patsientidel, kes ei suuda suspensiooni 2 tundi põies hoida, võib vajaduse korral lasta varem urineerida. Ärge manustage uut annust, kui patsient urineerib vähem kui 2 tunni möödudes.

Teave põies hoidmise kohta ja patsiendi asendi kohta põide manustamisel vt BCG ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõte.

## Kasutusaegne stabiilsus

ANKTIVA kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus järgmiste ravimite segudega:

- OncoTICE – tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult;
- BCG-medac – tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.

ANKTIVA't on uuritud ainult koos OncoTICE ja BCG-medac'iga.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui lahus ja pakend võimaldavad, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Kui lahuses on nähtavaid tahkeid osakesi, hävitage viaal.

Valmistage BCG suspensioon ette vastavalt konkreetse kasutatava BCG ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhistele. Kasutada tohib ainult OncoTICE't ja BCG-medac'it.

Võtke viaal ANKTIVA't (ärge loksutage), eemaldage korgi pealmine kate ja desinfitseerige punnkork. Võtke viaalist 0,4 ml ANKTIVA't, kasutades steriilset nõela ja süstalt (1...3 ml). Järgides aseptilist tehnikat, lisage ANKTIVA kohe BCG suspensiooni sisaldavasse naatriumkloriidi lahusesse. Kasutage vajalikke liitmikke ja/või korke, sõltuvalt BCG suspensiooni jaoks kasutatavast füsioloogilise lahuse konteinerist. Segage suspensiooni ettevaatlikult.

Mahaläinud ANKTIVA ja BCG segu puhastamiseks tuleb see koht vähemalt 10 minutiks katta tuberkulotsiidse desinfektandiga märjaks tehtud pabersalvrätidega. ANKTIVA ja BCG kasutamata segu ja kogu sellega kokku puutunud varustust, tarvikuid ja anumaid tuleb käsitseda bioloogiliselt ohtlikena ja vastavalt hävitada.

Juhuslik kokkupuude ANKTIVA ja BCG seguga võib toimuda endale süstimise, nahahaava kaudu dermaalse ekspositsiooni või allaneelamise teel. Tervel inimesel ei tohiks ekspositsioon märkimisväärsed tervisekahjustusi põhjustada. Juhusliku endale süstimise kahtluse korral on selle toimumise ajal ja kuus nädalat hiljem soovitatav teha tuberkuliini nahatest, et hinnata muutuseid tuberkuliintesti tulemustes.

## Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

Isikukaitsevahendite kasutamise kohta kehtivad samad standardsed ettevaatusabinõud nagu BCG korral. ANKTIVA kasutamisel ei ole vaja täiendavaid ettevaatusabinõusid peale nende, mis kehtivad BCG käsitlemisel.

#### **IV LISA**

### **EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA**

**Euroopa Ravimiameti järelused:**

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.