

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANKTIVA 400 mikrogrammaa konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli (0,4 ml) sisältää 400 mikrogrammaa nogapendekiinialfainbakiseptia.

Nogapendekiinialfainbakisepti on kompleksi, joka koostuu kahdesta inbakiseptiin sitoutuneesta nogapendekiinialfasta ja joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa (CHO-K1) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon.

Nogapendekiinialfainbakisepti on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos, pH 7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ANKTIVA yhdistelmänä Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -valmisteen kanssa on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä (NMIBC), johon liittyy pintasyöpä (CIS) ja mahdollisesti papilloomia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Induktiohoito

ANKTIVAn suositeltu annos on 400 mikrogrammaa; se annetaan virtsarakkoon seoksena BCG:n kanssa, jonka suositeltu annos on 50 ml kerran viikossa 6 viikon ajan. Toinen induktiohoito (uusi induktio) voidaan antaa, jos ensimmäisessä arvioinnissa induktion jälkeen (viikolla 12) todetaan CIS-jäämää +/- korkean levinneisyysasteen Ta (ks. kohta 4.4, mitä tulee kystektomian harkintaan uudelleen potilailla, joilla on jäännöstitä). Lisätietoa farmakodynamiikasta, ks. kohta 5.1.

Ylläpitohoito

BCG- ja ANKTIVA-induktiohoidon jälkeen potilaille, joilla ei ole tautia tai joilla on alhaisen levinneisyysasteen Ta, suositeltava jatkohoito on 400 mikrogrammaa, joka annetaan virtsarakkoon BCG:n kanssa kerran viikossa 3 peräkkäisen viikon ajan kuukausina 4, 7, 10, 13 ja 19 (yhteensä 15 annosta).

Alhaisen levinneisyysasteen Ta:n ilmeneminen edellyttää virtsarakon höyläysleikkausta (TURBT) ennen instillaatiota. Hoitoa voidaan tarvittaessa viivästyttää enintään 28 vuorokautta TURBT-toimenpiteen jälkeen. Potilaille, joilla on jatkuva täydellinen vaste, joka määritellään seuraavasti: negatiiviset tulokset kystoskopiassa (ja TURBT/biopsiat tarvittaessa) ja virtsan sytologiassa kuukauden 25 kohdalla ja myöhemmin, ANKTIVA ja BCG -ylläpitoinstillaatiot voidaan antaa kerran viikossa 3 peräkkäisen viikon aikana kuukausina 25, 31 ja 37. Instillaatioiden määrä on enintään 9. Kasvaimen statuksen arviointi on suoritettava 3 kuukauden välein enintään 24 kuukauden ajan. Jatkuvan vasteen arviointi kuukauden 24 jälkeen tehdään paikallisen käytännön mukaisesti.

Hoitoa suositellaan jatkettavaksi kunnes tauti säilyy viimeisen induktiojakson jälkeen (ensimmäinen induktio, tai toinen induktio, jos se annetaan), tauti uusiutuu tai etenee (uusi CIS ja/tai mikä tahansa vähintään T1-asteen tauti), toksisuus on sietämätöntä, tai on saavutettu hoidon enimmäiskesto, 37 kuukautta.

Eritysisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ANKTIVA-valmistetta 0 – < 18-vuotiaille pediatrisille potilaille BCG-hoitoon reagoimattoman NMIBC CIS:n, jossa on mahdollisesti papilloomia, hoitoon.

Antotapa

Virtsarakkoon.

Ei saa ravistaa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa virtsarakkoon.

ANKTIVA annetaan virtsarakkoon BCG:n kanssa katetrilla. Liitä katetri suspensiosäiliöön suoraan tai käyttämällä 50 ml:n ruiskua, joka on yhdistetty sopivan kokoiseen neulaan/liittimeen, vedä 50 ml ANKTIVA ja BCG -seosta ruiskuun ja kiinnitä se virtsakatetriin. Instilloi seos virtsakatetrin läpi virtsarakkoon.

Kun instillaatio on tehty, katetri poistetaan. ANKTIVA ja BCG -yhdistelmäseos pidetään rakossa 2 tuntia ja poistetaan sitten virtsaamalla. Potilaiden, jotka eivät pysty pitämään suspensiota rakossa 2 tuntia, pitää tarvittaessa sallia virtsata se pois nopeammin. Annosta ei pidä toistaa, jos potilas poistaa sen virtsaamalla ennen kuin 2 tuntia on kulunut.

Katso BCG:n valmisteyhteenvedosta tietoja rakossa pitämisestä ja potilaan asennosta rakon instillaation aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Vain virtsarakkoon. ANKTIVA-valmistetta EI saa antaa ihon alle tai laskimoon tai lihakseen.

Vaikeat systeemiset BCG-infektiot/-reaktiot

Ennen BCG-hoidon aloittamista on otettava huomioon vaikeiden, systeemisten BCG-infektioiden mahdollisuus, jolloin on käytettävä tuberkuloosilääkkeitä. Katso käytettävän tietyn BCG-valmisteen valmisteyhteenveto.

Lihasinvasiivisen ja metastasoituneen virtsarakkosyövän etenemisen riski, kun kystektomia viivästyy

Jos kystektomia viivästyy potilailla, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton NMIBC ja CIS ja papilloomatauti tai ei papilloomatautia, kun on annettu ANKTIVA ja BCG -yhdistelmähoitoa, tämä voi johtaa lihasinvasiivisen tai metastatoituneen virtsarakkosyövän kehittymiseen.

Sadasta arviointikelpoisesta potilaasta, joilla oli BCG-hoitoon reagoimaton CIS, jota hoidettiin ANKTIVA ja BCG -yhdistelmähoidolla tutkimuksessa QUILT-3.032, 10 % (n = 10, 95 %:n luottamusväli 4,9; 17,6 %), eteni lihasinvasiiviseksi (T2 tai korkeampi) virtsarakkosyöväksi, mukaan lukien kaksi hoitojakson aikana ilmennyt tapausta. Näistä kymmenestä potilaasta 3 saavutti täydellisen vasteen (CR) ennen etenemistä (hoitojakso 16,1–108,0 viikkoa), kun taas 7 ei saavuttanut täydellistä vastetta (hoitojakso 5,3–24,1 viikkoa). Neljä näistä 7:stä tutkittavasta, joilla ei ollut täydellistä vastetta, sai toisen induktion (uuden induktion). Neljällä potilaalla eteneminen määritettiin kystektomian aikana. Mediaaniaika pitkäaikaisen tai uusiutuneen CIS:n määrittämisen ja lihasinvasiiviseen tautiin etenemisen välillä oli 224 päivää (vaihteluväli: 0–854). Kaikista tutkittavista QUILT-3.032-tutkimuksessa, joita seurattiin enintään 63,5 kuukautta, 5 % tutkittavista sai metastasoituneen taudin 24 kuukauden sisällä, (yksikään ei ollut saanut sitä 12 kuukauden sisällä). Eteneminen lihasinvasiiviseen tai metastasoituneeseen tautiin tapahtui viidellä seitsemästäkymmenestä (5/70) potilaasta, joita ei indusoitu uudelleen, ja viidellä kolmestakymmenestä (5/30) potilaasta, jotka saivat toisen induktiokuurin (uuden induktion).

Niiden potilaiden joukossa, jotka saivat uuden induktion (n = 30, 30 %) täydellisen vasteen osuus oli 50 % (95 %:n luottamusväli: 31,3; 68,7) ja täydellisen vasteen kesto (DoR) oli 12,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,9; 21,5). Niiden potilaiden alajoukossa, jotka eivät tarvinneet uutta induktiota (n = 70), täydellisen vasteen osuus oli 80 % (95 %:n luottamusväli: 68,7; 88,6) ja vasteen kesto oli 28,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 20,7, ei saavutettu).

Jos potilaat, joilla on CIS ja jotka ovat lääketieteellisesti sopivia kystektomiaan, eivät ole saaneet täydellistä vastetta 12 viikon arvioinnin kohdalla (taudin tai alhaisen levinneisyysasteen Ta:n poissaolo) hoitoon, kun on annettu induktiokuuri ANKTIVA ja BCG -yhdistelmähoitoa, kystektomiaa on syytä harkita uudelleen vaihtoehtona uudelle induktiolle (ks. kohta 4.2). Lihasinvasiivisen tai metastasoivan virtsarakkosyövän kehittymisen riski suurenee, mitä pidempään kystektomia viivästyy pitkäaikaisen CIS:n ilmetessä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Hoidon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Lisääntymistä koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu koe-eläimillä ANKTIVA-valmisteella; hiiren tiineysmalleissa IL-15-reitti lisää kuitenkin kohdun luonnollisten tappajasolujen määrää, ja nämä tuottavat gammainterferonia (IFN- γ). Tämä häiritsee emon toleranssia sikiön suhteen ja johtaa keskenmenoon alkio- tai sikiövaiheessa (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset viittaavat mahdolliseen riskiin. Hoitoa ei suositella raskauden aikana eikä sellaisille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Vaikutuksia imettäviin vauvoihin ei ole odotettavissa, sillä imettävän naisen systeeminen altistus nogapendekiinialfainbakiseptille (ANKTIVA) (ks. kohta 5.2) on erittäin pieni virtsarakkoon annon jälkeen (alle havaitsemisrajan). Nogapendekiinialfainbakiseptin (ANKTIVA) ilmenemisestä rintamaidossa, sen vaikutuksista imettävään lapseen tai maidontuotantoon ei ole tietoja. Hoitoa voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Ei ole odotettavissa vaikutuksia hedelmällisyyteen, sillä systeeminen nogapendekiinialfainbakiseptialtistus virtsarakkoon annon jälkeen on alle havaitsemisrajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset QUILT-3.032-tutkimuksessa olivat: dysuria (35 %), hematuria (35 %), pollakiuria (32 %), virtsatieinfektio (24 %), virtsaamispakko (22 %), väsymys (20 %), vilunväristykset (13 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (11 %) ja kuume (10 %). Esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet eivät mahdollisesti johdu pelkästään lääkkeestä, vaan niihin voi myös myötävaikuttaa taustalla oleva sairaus tai yhdistelmänä käytetyt muut lääkkeet.

Useammalla kuin yhdellä potilaalla oli seuraava ≥ 3 . asteen haittavaikutus: virtsatieinfektio (4 potilasta, 2 %), bakteremia (2 potilasta, 1 %), sepsis (2 potilasta, 1 %), hematuria (5 potilasta, 3 %), tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu (2 potilasta, 1 %), ja lihassärky (2 potilasta, 1 %). Useammalla kuin yhdellä potilaalla oli seuraavia vakavia haittavaikutuksia: virtsatieinfektio (3 potilasta, 2 %), bakteremia (2 potilasta, 1 %), hematuria (5 potilasta, 3 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa (n = 180), jossa ANKTIVA yhdistelmänä BCG:n kanssa annettiin tutkittaville (ikähaarukka 46–93 vuotta).

Haittavaikutusten yleisyys määritettiin seuraavilla kriteereillä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyyden mukaan.

Taulukko 1: Haittavaikutukset: ANKTIVA yhdistelmänä BCG:n kanssa

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio
	Yleinen	Kystiitti Bakteriuria ^a Bakteremia Sepsis
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia ^b Leukosytoosi Lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Vähentynyt ruokahalu Dehydraatio
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus Päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu ^c Ummetus Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Yöhikoilu Kutina Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelinperäinenkipu ^d
	Yleinen	Lihassärky ^e Nivelkipu Lihashyökkäys
	Melko harvinainen	Artriitti
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Hematuria ^f Dysuria Pollakiuria Virtsaamispakko
	Yleinen	Virtsarakon spasmi Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus Nokturia Virtsanpidätyskyvyttömyys Virtsateidenkipu ^g Virtsaumpi Virtsarakonkipu ^h Pakkoinkontinenssi Alempien virtsateiden oireet Virtsaamisen aloittamisen vaikeus Heikentynyt virtsasuihku Leukosyturia ⁱ
	Melko harvinainen	Virtsan poikkeavuus

		Polyuria Pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus Suurentunut veren ureapitoisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Sukupuolielinten kipu ^j Eturauhastulehdus Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu
	Melko harvinainen	Siittimen erite
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys Vilunväristykset Kuume
	Yleinen	Influenssan kaltainen sairaus Rintakipu
	Melko harvinainen	Asetuskohdan kipu
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Syöpäsolujen esiintyminen virtsassa
^a sisältää seuraavat: bakteriuria, oireeton bakteriuria ja positiivinen bakteeritesti ^b sisältää seuraavat: anemia ja makrosyyttinen anemia ^c sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu ja häpyluun yläpuolinen kipu ^d sisältää seuraavat: tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu, selkäkipu, kylkikipu ja kipu raajassa ^e sisältää seuraavat: lihassärky ja kipu ^f sisältää seuraavat: hematuria, verenvuotoinen virtsarakkotulehdus ja todettu virtsan veri ^g sisältää seuraavat: virtsateiden kipu ja epämiellyttävä tunne virtsateissa ^h sisältää seuraavat: virtsarakon kipu, epämiellyttävä tunne virtsarakossa ja virtsarakon ärsytys ⁱ sisältää seuraavat: leukosyturia ja valkosoluja virtsassa ^j sisältää seuraavat: siitinkipu, polttava tunne siittimessä, ulkosynnyttimien ja emättimen polttava tunne		

Immuunivasteeseen liittyvät haittatapahtumat

Kun otetaan huomioon nogapendekiinialfainbakiseptin immuniteettia aktivoiva mekanismi, immuunijärjestelmään liittyviä toksisia vaikutuksia ei voida sulkea pois, vaikkakin systeeminen nogapendekiinialfainbakiseptialtistus virtsarakkoon annon jälkeen on alle havaitsemisrajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole tietoja, jotka osoittaisivat, että yliannostus voi johtaa mihin tahansa muihin oireisiin kuin kuvatut haittavaikutukset. Yliannostuksen tapauksessa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Interleukiinit, ATC-koodi: L03AC03

Vaikutusmekanismi

Nogapendekiinialfainbakisepti on IL-15-reseptorin agonisti. IL-15 signaloi heterotrimeerisen reseptorin kautta. Se koostuu yhteisestä gammaketju (γ) -alaysiköstä, beetaketju (β) -alaysiköstä ja IL-15-spesifisestä alfa-alaysiköstä, IL-15-reseptori α . IL-15:n esittää trans IL-15-reseptori α jaetulle IL-2/IL-15-reseptorille (β ja γ) CD4+- ja CD8+-T solujen ja NK-solujen pinnalla.

Nogapendekiinialfainbakiseptin sitoutuminen reseptoriinsa johtaa NK-, CD4+-, CD8+- ja muisti-T-solujen proliferaatioon ja aktivoitumiseen ilman immuunisuppressiivisten Treg-solujen proliferaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immunogeenisuus

QUILT-2.005 faasi 2b -tutkimuksessa 5 %:lla tutkittavista oli hoidon aikana ilmenneitä lääkevasta-aineita. QUILT-3.032-tutkimuksessa 3 %:lla tutkittavista oli hoidon aikana ilmenneitä lääkevasta-aineita.

Lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu mitään näyttöä. Tietoja on kuitenkin niukasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon tehoa arvioitiin QUILT-3.032-tutkimuksessa, joka oli yksihaarainen, avoin monikeskustutkimus. Siihen otti osaa 100 aikuista, joilla oli BCG-hoitoon reagoimaton, suuren riskin NMIBC ja CIS, mahdollisesti Ta/T1-papilloomia, virtsarakon höyläysleikkauksen jälkeen.

BCG-hoitoon reagoimaton, suuren riskin NMIBC CIS määriteltiin seuraavasti: pitkäaikainen tai uusiutunut CIS yksinään tai Ta/T1-taudin kanssa, 12 kuukauden sisällä riittävän BCG-hoidon loppuun saattamisen jälkeen. Riittävä BCG-hoito määriteltiin seuraavasti: vähintään 5 kuudesta alkuperäisen induktiokuurin annoksesta, sekä joko vähintään 2 kolmesta ylläpitohoito-annoksesta tai vähintään 2 kuudesta toisen induktiokuurin annoksesta. Ennen hoitoa kaikille potilaille, joilla oli Ta- tai T1-tauti, oli tehty virtsarakon höyläysleikkaus kaiken resekoitavissa olevan taudin poistamiseksi. CIS-jäämä, jota ei voida resekoida täydellisesti, fulguroida tai kauterisoida, oli sallittu. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa tai näyttöä lihasinvasiivisesta (eli T2, T3, T4), paikallisesti edenneestä, metastasoivasta ja/tai virtsarakon ulkopuolisesta (eli virtsaputki, virtsanjohdin tai munuaisallas) virtsarakkosyövästä, ja immuunipuutteiset potilaat, jotka saivat pitkäaikaista, systeemistä steroidihoitoa (> 10 mg suun kautta kerran päivässä otettavaa prednisonia tai vastaavaa).

Potilaat saivat 400 mikrogrammaa ANKTIVA ja BCG -hoitoa viikoittain 6 peräkkäisen viikon ajan induktiohoitajaksoissa ja sitten kerran viikossa 3 peräkkäisen viikon ajan kuukausina 4, 7, 10, 13 ja 19 (yhteensä 15 annosta), kun potilaalla ei ollut tautia tai tauti oli alhaisen levinneisyysasteen Ta. Alhaisen levinneisyysasteen Ta:n ilmeneminen edellyttää virtsarakon höyläysleikkausta ennen instillaatiota. Enintään 28 päivän mittainen hoitoviive oli sallittu virtsarakon höyläysleikkauksen / biopsian jälkeen, jos se oli tarpeen. Potilaille, joilla oli pitkäaikainen CIS tai korkean levinneisyysasteen Ta-tauti 3 kuukauden kohdalla, voitiin antaa toinen induktiokuuri. Potilaille, joilla on jatkuva täydellinen vaste, joka määritellään seuraavasti: negatiiviset tulokset kystoskopiassa (ja virtsarakon höyläysleikkaus / biopsiat tarvittaessa) ja virtsan sytologiassa kuukauden 25 kohdalla, voitiin antaa lisäinstillaatioita kerran viikossa 3 peräkkäisen viikon aikana kuukausina 25, 31 ja 37. Instillaatioiden määrä oli enintään 9. Kasvaimen statuksen arviointi suoritettiin 3 kuukauden välein enintään kahden vuoden ajan. Jatkuvan vasteen arviointi kuukauden 24 jälkeen tehtiin paikallisen käytännön mukaisesti. Satunnaiset tai kystoskopiaohjatut biopsiat olivat pakollisia ensimmäisen 6 kuukauden aikana hoidon aloittamisen jälkeen täydellisen vasteen vahvistamiseksi.

Tärkein tehon tulostittari oli täydellinen vaste (CR) milloin tahansa paikallisen patologisen arvioinnin ja vasteen keston perusteella. CR määriteltiin seuraavasti:

- a. Negatiivinen kystoskopia ja negatiivinen (myös epätyypillinen) virtsan sytologia; tai

- b. Positiivinen kystoskopia ja biopsialla todettu hyvänlaatuinen tai alhaisen levinneisyysasteen Ta NMIBC ja negatiivinen sytologia; tai
- c. Negatiivinen kystoskopia ja pahanlaatuinen virtsan sytologia, jos molemmat seuraavat kriteerit täyttyvät: i) syöpää löytyy ylemmissä virtsateissa tai miehen virtsaputken eturauhasosassa, ja ii) satunnaiset virtsarakkobiopsiat ovat negatiivisia.
- d. Käynti, jossa on negatiivinen kystoskopia ja yksi tai useampi peräkkäinen puuttuva, epäilyttävä tai pahanlaatuinen virtsan sytologia, ja seuraava virtsan sytologia on negatiivinen tai epätyypillinen ja normaali kystoskopia (tai negatiivinen biopsia, jos kystoskopia on epäilyttävä tai epänormaali), katsotaan täydelliseksi vasteeksi.

Potilaiden mediaani-ikä oli 73 vuotta (vaihteluväli 50–91 vuotta); 87 % oli miehiä, rotu oli valkoihoinen (90 %), musta (7 %), aasialainen (1 %), intiaani tai Alaskan alkuperäisasukas (1 %), tai tuntematon (1 %); ja potilaiden ECOG-suorituskykytaso oli lähtötilanteessa 0 (83 %) tai 1 (17 %). Tupakointitilasta ei kerätty QUILT-3.032-tutkimuksessa. Kaikista potilaista kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin ANKTIVA-valmistetta BCG-hoitoon reagoimattoman NMIBC:n hoidossa, 84 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 40 % oli vähintään 75-vuotiaita.

Kasvaimen ominaisuudet tutkimukseen saapumisen kohdalla olivat: CIS ilman Ta/T1 -papilloomaa (74 %), CIS ja TA-papillooma (17 %) tai CIS ja T1 +/- Ta -papillooma (9 %). Lähtötilanteen suuren riskin NMIBC-tautistatus oli 44 % refraktorinen ja 56 % relapsoitunut. Saatujen aikaisempien BCG-annosten mediaanilukumäärä oli 12 annosta (vaihteluväli 5–48 annosta); 13 % sai osittaisen aikaisemman BCG-annoksen. Lähtötilanteen kystoskopian kuvantamismodaliteetti oli vain valkoinen valo (63 %), valkoinen ja sininen valo (28 %), kapeakaistainen (6 %), ja tuntematon (3 %).

Seurannan mediaanikesto oli 25,68 kuukautta. Tehoa koskevat tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 2. Kolmekymmentä prosenttia (n = 30) potilaista sai toisen induktiokuurin.

Taulukko 2: Tehoa koskevat tulokset QUILT-3.032-tutkimuksessa

	ANKTIVA ja BCG (n = 100)
Täydellisen vasteen saaneet (95 %:n CI)	71 % (61, 80)
Täydellisen vasteen mediaanikesto (DoR) (n=71)	26,6 kuukautta (13,0; 49,9)
Vaihteluväli kuukausina ^a	0,0; 54+ kuukautta
Hoitoon reagoineiden CR-vasteen saaneet 12 ja 24 kuukauden kohdalla	
% (n), joilla CR 12 kuukauden kohdalla	66 % (47/71)
% (n), joilla CR 24 kuukauden kohdalla	42 % (30/71)

+ tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

a Perustuu 71 potilaaseen, jotka saivat täydellisen vasteen milloin tahansa; heijastaa ajanjaksoa ajasta, jolloin täydellinen vaste saatiin.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ANKTIVA-valmisteen käytöstä virtsarakkosyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Nogapendekiinialfainbakiseptin (ANKTIVA) systeeminen altistus oli alle 100 pg/ml, kun kaikki potilaat saivat hyväksytyn suositellun annoksen. Tämä on alle havaitsemisrajan kaikilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, kun anto tehtiin laskimoon tai ihon alle, sillä kliininen systeeminen nogapendekiinialfainbakisepti (ANKTIVA) -altistus virtsarakkoon annon jälkeen on erittäin pieni.

Eläimillä ei ole tehty lisääntymistutkimuksia ANKTIVA-valmisteella. IL-15-reitin ajatellaan olevan osallisena sikiöön kohdistuvan toleranssin ylläpitämisessä raskauden aikana. IL-15:n sekundaarisen signalointimekanismin on osoitettu tiineyden hiirimalleissa lisäävän kohdun luonnollisten tappajasolujen määrää. Tämä tuottaa gammainterferonia (IFN- γ), joka häiritsee emon toleranssia sikiön suhteen ja jonka on osoitettu johtavan yleisempään keskenmenoon alkio- tai sikiövaiheessa.

Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia nogapendekiinialfainbakiseptillä (ANKTIVA-valmisteella). 13 viikon ja 1 kuukauden toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa rotilla ja apinoilla suoritetussa tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia urosten ja naaraiden sukupuolielimissä. Apinat eivät kuitenkaan olleet sukukypsiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

ANKTIVA-valmisteen käytön aikaista kemiallista ja fysikaalista stabiiliutta koskevat tiedot:

- OncoTICE-valmisteen kanssa stabiilius on osoitettu enintään 2 tunnin ajan, 2 °C – 8 °C, valolta suojattuna.
- BCG-medac -valmisteen kanssa stabiilius on osoitettu enintään 24 tunnin ajan, 2 °C – 8 °C, valolta suojattuna.

ANKTIVA-valmistetta on tutkittu ainoastaan OncoTICE- ja BCG-medac-valmisteiden kanssa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaamiseen / käyttövalmiiksi saattamiseen / laimentamiseen käytettävä menetelmä sulkee pois mikrobikontaminaation riskin, valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa. (2 °C-8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,4 ml liuosta lasisessa injektiopullossa, jossa on seerumitulppa (klooributyylielastomeeri ja Flurotec B2-40 -päällyste) ja alumiiniseossinetti, joka sisältää keltaisen muovisen irti napsautettavan polypropeenikorkin.

Pakkauskoko: 1 kertakäyttöinen injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkistaa visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, aina kun liuos ja säiliö sen sallivat. Hävitä injektiopullo, jos näet hiukkasia.

Valmistele BCG-suspensio käytettävän tietyn BCG-valmisteen valmistajan valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Vain OncoTICE- ja BCG-medac-valmisteita saa käyttää.

Ota ANKTIVA-injektiopullo (älä ravista), poista irti napsautettava kortti ja desinfioi tulppa. Vedä ruiskuun 0,4 ml ANKTIVA-valmistetta steriilillä neulalla ja ruiskulla (1–3 ml). Käytä puhdasta tekniikkaa. Lisää ANKTIVA heti natriumkloridiliuokseen, joka sisältää BCG-suspensiota, käyttäen asianmukaisia liittimiä ja/tai väliseinää (tarvittaessa), BCG-suspensioon käytetyn suolaliuossäiliön mukaan. Sekoittele suspensiota varovasti.

Mahdollinen läikkynyt ANKTIVA BCG -seos on siivottava peittämällä alue paperipyyhkeillä, joita on liotettu tuberkuloosibakteereja tappavassa desinfiointiaineessa, vähintään 10 minuutin ajaksi. Käyttämätöntä ANKTIVA ja BCG -seosta ja kaikkia laitteita, tarvikkeita ja astioita, jotka ovat olleet sen kanssa kosketuksissa, on käsiteltävä tartuntavaarallisina ja hävitettävä vastaavasti.

Tahaton altistuminen ANKTIVA BCG -seokselle voi tapahtua itseen pistämisen, avohaavan kautta tapahtuvan ihoaltistuksen tai ANKTIVA BCG -seoksen nielemisen kautta. Altistumisen ei pitäisi aiheuttaa merkittäviä haitallisia terveysvaikutuksia terveissä henkilöissä. Jos kuitenkin epäillään tahatonta itseen pistämistä, PPD-ihotesti on suositeltava vahingon tapahduttua ja kuusi viikkoa myöhemmin ihokonversion havaitsemiseksi.

Varotoimet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Tavanomaiset henkilösuojaimiin liittyvät varotoimet ovat samat kuin BCG:n kohdalla. Mitään ANKTIVA-valmisteseen liittyviä varotoimia ei tarvita BCG-varotoimien lisäksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2002/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Voidakseen vahvistaa nogapendekiinialfainbakiseptin, yhdistelmänä Bacillus-Calmette- Guérin-valmisteen (BCG) kanssa, tehon ja turvallisuuden sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä (NMIBC), johon liittyy pintasyöpä (CIS) ja mahdollisesti papilloomia, myyntiluvan haltija toimittaa tulokset meneillään olevasta avoimesta, satunnaistetusta faasin 2b QUILT-2.005 -tutkimuksesta arvioidakseen virtsarakkoon annettavan BCG:n, yhdistelmänä nogapendekiinialfainbakiseptin kanssa, vertaillen pelkkään BCG:hen, tehoa ja turvallisuutta NMIBC-potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet BCG-hoitoa.	30. kesäkuuta 2027
Voidakseen vahvistaa nogapendekiinialfainbakiseptin, yhdistelmänä Bacillus-Calmette- Guérin-valmisteen (BCG) kanssa, tehon ja turvallisuuden sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on BCG-hoitoon reagoimaton ei-lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä (NMIBC), johon liittyy pintasyöpä (CIS) ja mahdollisesti papilloomia, myyntiluvan haltija toimittaa lopulliset tulokset, mukaan lukien 5 vuoden seurantajakson, potilaista, jotka osallistuvat meneillään olevaan, avoimeen, yksihaaraiseen faasin II/III QUILT-3.032-tutkimukseen.	31. joulukuuta 2029

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ANKTIVA 400 mikrogrammaa konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon
nogapendekiinialfainbakisepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo (0,4 ml) sisältää 400 mikrogrammaa nogapendekiinialfainbakiseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon
1 yhden annoksen sisältävä injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Virtsarakkoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Lue pakkausselosteesta käyttövalmiiksi saatetun lääkkeen käyttöikä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2002/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ANKTIVA 400 mikrog konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon
nogapendekiinialfainbakisepti
Virtsarakkoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

ANKTIVA 400 mikrogrammaa konsentraatti suspensiota varten, virtsarakkoon nogapendekiinialfainbakisepti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ANKTIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ANKTIVA-valmistetta
3. Miten ANKTIVA-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ANKTIVA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ANKTIVA on ja mihin sitä käytetään

ANKTIVA sisältää vaikuttavana aineena nogapendekiinialfainbakiseptiä.

ANKTIVA-valmistetta käytetään aikuisille hoitamaan tietyn tyyppistä virtsarakkosyöpää, joka ei ole levinnyt virtsarakon ulkopuolelle. Sitä käytetään aikuisille, jotka eivät ole reagoineet hoitoon Bacillus Calmette-Guérin-valmisteella (BCG).

ANKTIVA-valmistetta käytetään yhdessä BCG:n kanssa ja molemmat annetaan virtsaputken kautta virtsarakkoon. Lisätietoja BCG:stä saa lukemalla sinulle annetun BCG-lääkkeen pakkausselosteen.

Miten ANKTIVA vaikuttaa

ANKTIVA-valmisteen vaikuttava aine, nogapendekiinialfainbakisepti, toimii sitoutumalla immuunijärjestelmässä olevaan proteiiniin, jota kutsutaan nimellä interleukiini-15 (IL-15) -reseptori. Tämä aktivoi immuunijärjestelmässä soluja, jotka kohdistuvat syöpäsoluihin ja tuhoavat ne.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ANKTIVA-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa ANKTIVA-valmistetta

- jos olet allerginen nogapendekiinialfainbakiseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

- Riski syöpäsi pahenemisesta, jos leikkaus, jolla poistetaan koko rakko tai osa rakosta, viivästyy tällä lääkkeellä annetun hoidon jälkeen.

Lapset ja nuoret

ANKTIVA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla. Sinulle ei pidä antaa tätä lääkettä, jos olet alle 18-vuotias.

Muut lääkevalmisteet ja ANKTIVA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja ehkäisy

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. ANKTIVA-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa sikiötä.

Imetys

ANKTIVA-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ANKTIVA-hoidon aikana ja yhden viikon ajan sen jälkeen kun olet saanut viimeisen annoksen. Lääkäri neuvoo sinua sopivien ehkäisy menetelmien kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ANKTIVA-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

ANKTIVA sisältää kaliumia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektio pullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio pullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten ANKTIVA-valmistetta annetaan

ANKTIVA-valmisteen antaa sinulle koulutettu terveydenhuollon ammattilainen.

ANKTIVA-valmisteen suositeltava annos on 400 mikrogrammaa. Tämä lääkevalmiste annetaan yhdessä BCG:n kanssa.

Antaminen

Älä juo mitään nestettä 4 tunnin sisällä ennen hoidon antamista. ANKTIVA annetaan BCG:n kanssa instillaationa (tiputuksena) virtsarakkoon. Se on nestemäinen lääke, joka annetaan suoraan rakkoon ohuen, taipuisan letkun (katetrin) kautta, joka työnnetään virtsaputkeen (putki, jonka kautta virtsa poistuu rakosta). Sen jälkeen kun ANKTIVA ja BCG on annettu virtsarakkoon, katetri poistetaan virtsaputkesta.

Sinun pitää odottaa 2 tuntia tämän lääkkeen antamisen jälkeen ennen kuin tyhjennät rakkosi (eli virtsaat). Jos et pysty pitämään seosta sisälläsi kahta tuntia, voit tyhjentää rakon nopeammin eikä annosta tarvitse toistaa.

Hoidon kesto

Induktiohoito

- Saat yhden ANKTIVA-annoksen BCG:n kanssa kerran viikossa 6 viikon ajan. Tätä kutsutaan induktiohoidoksi.

Jos ensimmäisen kerran annettu induktiohoito ei toimi kunnolla 3 kuukauden jälkeen, voit saada toisen kuurin (tätä kutsutaan nimellä uusi induktio) ANKTIVA BCG -seosta kerran viikossa toiset 6 viikkoa.

Ylläpitohoito

- Jos induktiohoito onnistui, saat yhden ANKTIVA-valmisteiden annoksen BCG:n kanssa kerran viikossa 3 viikon ajan, kuukausina 4, 7, 10, 13 ja 19. Tämä on yhteensä 15 ylläpitoannosta.
- Jos syövästä ei ole merkkejä kuukauden 25 kohdalla tai sen jälkeen, voit saada ANKTIVA-valmisteiden BCG:n kanssa kerran viikossa 3 viikon ajan, kuukausina 25, 31 ja 37. Saat enintään 9 lisäannosta. Kasvaimen hoitovaste on arvioitava 3 kuukauden välein enintään 24 kuukauden ajan.
- Lääkäri voi suositella ANKTIVA ja BCG -hoidon lopettamista näissä tilanteissa:
 - o jos tauti säilyy uuden induktiohoidon jälkeen
 - o jos tauti uusiutuu tai pahenee
 - o jos sinulle tulee vakavia haittavaikutuksia tai
 - o jos olet saanut hoitoa 37 kuukautta.

Jos lopetat ANKTIVA-hoidon saamisen

Älä lopeta hoitoa tällä lääkkeellä puhumatta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia nähtiin potilailla, jotka saivat ANKTIVA-valmistetta yhdessä BCG:n kanssa.

Virtsarakon ärtymistä (kuten polttava tai epä mukava tunne) voi ilmetä hoidon aikana, kun lääke on rakossasi, tai virtsaamisen jälkeen. Voit myös huomata verta virtsassa enintään 24 tunnin ajan hoidon jälkeen. Nämä oireet ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos oireesi ovat vaikeita tai kestävät pitkään.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- Kivulias tai epä mukava virtsaaminen (dysuria)
- Usein tapahtuva virtsaaminen, jossa virtsan määrä on pieni (pollakiuria)
- Verta virtsassa (hematuria) ja virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa (verta vuotava rakkotulehdus)
- Äkillinen, voimakas virtsaamistarve (virtsaamispakko)
- Väsymys
- Virtsatieinfektio
- Vilunväristykset
- Kuume
- Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu, selkäkipu, kylkikipu ja kipu käsivarressa tai jalassa

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Äkillinen virtsarakon kokoonpuristuminen (virtsarakon spasmi), vaikeuksia rakon tyhjentämisen kanssa (virtsaumpi), virtsaamisen aloittamisen vaikeus, liiallinen virtsaaminen öisin (nokturia), alempien virtsateiden oireet, vähentynyt virtsaaminen (heikko virtsasuihku), kyvyttömyys hallita virtsaamista (virtsanpidätyskyvyttömyys), virtsarakkotulehdus (kystiitti), virtsarakkotulehdus, jota ei aiheuta infektio (ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus), virtsateiden kipu, epä mukava tunne virtsateissä, virtsarakon ärsytys, äkillinen ja hallitsematon tarve virtsata (pakkoinkontinenssi), valkosoluja virtsassa (leukosyturia), syöpäsoluja virtsassa
- Hengästyminen tai hengitysvaikeudet (dyspnea), rintakipu
- Turvonneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- Pahoinvointi
- Yöhikoilu
- Ripuli
- Päänsärky

- Vähentynyt ruokahalu
- Kutiseva iho (kutina)
- Ihottuma
- Lihashyökkäykset
- Siitinkipu, polttava tunne siittimessä, eturauhasen tulehdus (prostatitiitti), eturauhasen suureneminen, johon ei liity syöpää (hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu), ulkosyntyneiden ja emättimen polttava tunne
- Dehydraatio
- Oksentelu
- Influenssan kaltainen sairaus
- Oireeton tila, jossa virtsassa on bakteereja (oireeton bakteriuria) ja virtsan bakteeritesti on positiivinen (bakteriuria)
- Punasolujen vähyys (anemia), punasolujen vähyys, jonka syynä ovat epätavallisen suuret punasolut (makrosyyttinen anemia), verikokeessa havaittu kreatiniinin määrän suurentuminen, veren valkosolujen määrän suurentuminen (leukosytoosi), bakteereja veressä (bakteremia).
- Heitehuimaus
- Ummetus
- Lihaskipu/arkuus ja kipu (myalgia), vatsakipu, alavatsakipu ja aivan häpyluun yläpuolella ilmenevä kipu (häpyluun yläpuolinen kipu)
- Nivelkipu (artralgia)
- Koko kehossa ilmenevä infektio (Sepsis)

Melko harvinaiset hättävähäikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- Munuaisten suodatuskyky alentunut (pientynyt glomerulusten suodatusnopeus)
- Virtsan poikkeavuus
- Veren kuona-aineiden määrän lisääntyminen (suurentunut veren ureapitoisuus)
- Usein tapahtuva virtsaaminen (polyuria)
- Epätavallinen neste siittimestä (siittimen erite)
- Nivelkipu (niveltulehdus)
- Hoitokohdan kipu (asennuskohdan kipu)

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähäikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ANKTIVA-valmisteen säilyttäminen

ANKTIVA säilytetään sairaalassa tai klinikalla. Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Ei saa jäätä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ANKTIVA sisältää

- Vaikuttava aine on nogapendekiinialfainbakterisepti. Yksi 0,4 ml:n injektiopullo sisältää 400 mikrogrammaa nogapendekiinialfainbakteriseptia.
- Muut aineosat ovat: dinatriumfosfaatti, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi. Katso kohta 2 ”ANKTIVA sisältää kaliumia ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tämä lääkevalmiste on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Tämä lääkevalmiste on saatavana kotelossa, joka sisältää yhden annoksen sisältävän yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lääkevalmisteen anto

ANKTIVAn suositeltu annos on 400 mikrogrammaa; se annetaan virtsarakkoon seoksena BCG:n kanssa, jonka suositeltu annos on 50 ml virtsarakkoon katetrilla. Kun instillaatio on tehty, katetri poistetaan. ANKTIVA ja BCG -yhdistelmäseos pidetään rakossa 2 tuntia ja poistetaan sitten virtsaamalla. Potilaiden, jotka eivät pysty pitämään suspensiota rakossa 2 tuntia, pitää tarvittaessa sallia virtsata se pois nopeammin. Älä toista annosta, jos potilas virtsaa ennen kuin 2 tuntia on kulunut.

Katso BCG:n valmisteyhteenvedosta tietoja rakossa pitämisestä ja potilaan asennosta rakon instillaation aikana.

Käytön aikainen stabiilius

ANKTIVA-valmisteen käytön aikaista kemiallista ja fysikaalista stabiiliutta koskevat tiedot:

- OncoTICE-valmisteen kanssa stabiilius on osoitettu enintään 2 tunnin ajan, 2 °C – 8 °C, valolta suojattuna.
- BCG-medac -valmisteen kanssa stabiilius on osoitettu enintään 24 tunnin ajan, 2 °C – 8 °C, valolta suojattuna.

ANKTIVA-valmistetta on tutkittu ainoastaan OncoTICE- ja BCG-medac-valmisteiden kanssa.

Mikrobiologiselta kannalta, valmiste pitää käyttää välittömästi ellei avaamiseen / käyttövalmiiksi saattamiseen / laimentamiseen käytettävä menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Erietyiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkevalmisteet pitää tarkistaa visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, aina kun liuos ja säiliö sen sallivat. Hävitä injektiopullo, jos näet hiukkasia.

Valmistele BCG-suspensio käytettävän tietyn BCG-valmisteen valmistajan valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Vain OncoTICE- ja BCG-medac-valmisteita saa käyttää.

Ota ANKTIVA-injektiopullo (älä ravista), poista irti napsautettava kortti ja desinfioi tulppa. Vedä ruiskuun 0,4 ml ANKTIVA-valmistetta steriilillä neulalla ja ruiskulla (1–3 ml). Käytä puhdasta tekniikkaa. Lisää ANKTIVA heti natriumkloridiliuokseen, joka sisältää BCG-suspensiota, käyttäen asianmukaisia liittimiä ja/tai väliseinää (tarvittaessa), BCG-suspensioon käytetyn suolaliuossäiliön mukaan. Sekoittele suspensiota varovasti.

Mahdollinen läikkynyt ANKTIVA BCG -seos on siivottava peittämällä alue paperipyyhkeillä, joita on liotettu tuberkuloosibakteereja tappavassa desinfiointiaineessa, vähintään 10 minuutin ajaksi. Käyttämätöntä ANKTIVA ja BCG -seosta ja kaikkia laitteita, tarvikkeita ja astioita, jotka ovat olleet sen kanssa kosketuksissa, on käsiteltävä tartuntavaarallisina ja hävitettävä vastaavasti.

Tahaton altistuminen ANKTIVA BCG -seokselle voi tapahtua itseen pistämisen, avohaavan kautta tapahtuvan ihoaltistuksen tai ANKTIVA BCG -seoksen nielemisen kautta. Altistumisen ei pitäisi aiheuttaa merkittäviä haitallisia terveysvaikutuksia terveissä henkilöissä. Jos kuitenkin epäillään tahatonta itseen pistämistä, PPD-ihotesti on suositeltava vahingon tapahduttua ja kuusi viikkoa myöhemmin ihokonversion havaitsemiseksi.

Varotoimet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Tavanomaiset henkilösuojaimiin liittyvät varotoimet ovat samat kuin BCG:n kohdalla. Mitään ANKTIVA-valmisteseen liittyviä varotoimia ei tarvita BCG-varotoimien lisäksi.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ SEKÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).