

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ANKTIVA 400 mikrograma koncentrat za intravezikalnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica (0,4 ml) sadrži 400 mikrograma nogapendekin alfa inbakicepta.

Nogapendekin alfa inbakicept je kompleks koji se sastoji od dva nogapendekin alfa lanca vezana na inbakicept dobiven u liniji stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO-K1) rekombinantnom tehnologijom.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za intravezikalnu suspenziju.

Nogapendekin alfa inbakicept je bistra do lagano opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina s vrijednosti pH 7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek ANKTIVA u kombinaciji s *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s mišićno neinvazivnim karcinomom mjehura (engl. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) koji ne reagira na BCG, s karcinomom *in situ* (engl. *carcinoma in situ*, CIS) s ili bez papilarnih tumora.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Indukcijska terapija

ANKTIVA se preporučuje pri dozi od 400 mikrograma; primjenjuje se intravezikalno kao smjesa s BCG-om s preporučenom dozom od 50 ml jednom na tjedan tijekom 6 tjedana. Drugi indukcijski ciklus (ponovna indukcija) može se primijeniti u slučaju rezidualnog CIS +/- Ta-stadija visokog stupnja prilikom prve procjene nakon indukcije (u 12. tjednu) (vidjeti dio 4.4 o ponovnom razmatranju cistektomije u bolesnika s rezidualnom bolešću). Za farmakodinamička svojstva vidjeti dio 5.1.

Terapija održavanja

Nakon indukcijske terapije BCG-om i ANKTIVOM, za bolesnike s nedostatkom bolesti ili Ta-stadijem niskog stupnja preporučuje se nastavak liječenja pri dozi od 400 mikrograma primijenjenoj intravezikalno s BCG-om jednom tjedno tijekom 3 uzastopna tjedna u 4., 7., 10., 13. i 19. mjesecu (za ukupno 15 doza).

Prisutnost Ta-stadija niskog stupnja zahtijeva transuretralnu resekciju tumora mjehura (engl. *transurethral resection of bladder tumour*, TURBT) prije instilacije. Liječenje može biti odgođeno do 28 dana nakon postupka TURBT-a ako je potrebno. Za bolesnike s potpunim odgovorom u tijeku, definiranim kao negativnim rezultatima cistoskopije [s TURBT/biopsijama ako je primjenjivo] te citologije urina u 25. mjesecu i kasnije, održavanje instilacijama lijeka ANKTIVA i BCG-a može se primijeniti jednom tjedno tijekom 3 uzastopna tjedna u 25., 31. i 37. mjesecu do najviše 9 dodatnih instilacija. Procjenu tumorskog statusa potrebno je provoditi svaka 3 mjeseca sve do 24. mjeseca. Procjena je li odgovor u tijeku nakon 24. mjeseca, provodi se prema standardima lokalne zajednice.

Preporučeno trajanje liječenja je do perzistencije bolesti nakon posljednjeg induksijskog ciklusa (početna ili, ako je primijenjena, druga indukcija), povrata bolesti ili napredovanja (novi CIS i/ili bilo koja bolest stadija T1 ili višeg), neprihvatljive toksičnosti ili maksimalnog trajanja liječenja od 37 mjeseci.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu potrebne prilagodbe doze za stariju populaciju.

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne uporabe lijeka ANKTIVA u pedijatrijskoj populaciji kod djece u dobi od 0 do manje od 18 godina za indicaciju NMIBC CIS-a koji ne reagira na BCG, sa ili bez papilarnih tumora.

Način primjene

Za intravezikalnu primjenu.

Nemojte tresti.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije intravezikalne primjene vidjeti dio 6.6.

ANKTIVA se primjenjuje intravezikalno s BCG-om u mjehur preko katetera. Spojite kateter na spremnik sa suspenzijom izravno ili uporabom štrcaljke od 50 ml spojene na iglu/konektor odgovarajuće veličine, uvucite 50 ml smjese lijeka ANKTIVA i BCG-a te pričvrstite na urinarni kateter. Instilirajte smjesu kroz urinarni kateter te u mjehur.

Nakon dovršetka instilacije, kateter se uklanja. ANKTIVA u kombinaciji s primjesom BCG-a zadržava se u mjehuru tijekom 2 sata i potom se izmokrava. Bolesnicima koji ne mogu zadržati suspenziju tijekom 2 sata treba dopustiti ranije izmokranje, ako je nužno. Doza se ne smije ponavljati ako bolesnik izmokri prije nego istekne 2 sata.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za BCG za informacije o retenciji u mjehuru te pozicioniranju bolesnika tijekom instilacije lijeka u mjehur.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Samo za intravezikalnu uporabu. ANKTIVA se NE smije primjenjivati supkutano, intravenski ili intramuskularno.

Teške sistemske infekcije BCG-om/reakcije na BCG

Mogućnost teških sistemskih infekcija BCG-om s potrebom antituberkulozne terapije treba se uzeti u obzir prije započinjanja terapije BCG-om. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za specifični upotrijebljeni BCG.

Rizik od progresije do mišićno invazivnog i metastatskog karcinoma mjehura s odgođenom cistektomijom

Odgadanje cistektomije kod bolesnika s NMIBC-om s CIS-om koji ne reagira na BCG, sa ili bez papilarnih tumora, nakon terapije lijekom ANKTIVA u kombinaciji s BCG-om može uzrokovati razvoj mišićno invazivnog ili metastatskog karcinoma mjehura.

Od 100 procjenjivih bolesnika s CIS-om koji ne reagira na BCG, koji su liječeni lijekom ANKTIVA s BCG-om u ispitivanju QUILT-3.032, 10 % (n = 10; 95 % CI 4,9 – 17,6 %) je progrediralo u mišićno invazivni (T2 ili veći) karcinom mjehura, uključujući 2 slučaja koja su se dogodila tijekom razdoblja liječenja. Među tih 10 bolesnika, 3 su postigla potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) prije progresije (period liječenja 16,1 – 108,0 tjedana), dok ih 7 nije postiglo CR (period liječenja 5,3 – 24,1 tjedana). Četiri od sedam navedenih ispitanika bez CR-a primili su drugu indukciju (ponovna indukcija). Četiri bolesnika imala su progresiju određenu u vrijeme cistektomije. Medijan vremena između određivanja perzistirajućeg ili rekurentnog CIS-a i progresije do mišićno-invazivne bolesti iznosio je 224 dana (raspon: 0 – 854). Od svih sudionika ispitivanja QUILT-3.032 sa do 63,5 mjeseci razdoblja praćenja, 5 % sudionika razvilo je metastatsku bolest do 24 mjeseca (nijedan u 12 mjeseci). Progresija u mišićno invazivnu ili metastatsku bolest dogodila se kod pet od sedamdeset (5/70) bolesnika koji nisu ponovno započeli s ciklusom indukcije, i kod pet od trideset (5/30) bolesnika koji su primili drugi ciklus indukcije (ponovna indukcija). Kod bolesnika koji su primili ponovnu indukciju (n = 30, 30 %) stopa potpunog odgovora iznosila je 50 % (95 % CI: 31,3; 68,7), a trajanje potpunog odgovora (engl. *duration of complete response*, DoR) je iznosilo 12,0 mjeseci (95 % CI: 3,9; 21,5). U podskupini bolesnika koja nije trebala ponovnu indukciju (n = 70), stopa potpunog odgovora iznosila je 80 % (95 % CI: 68,7; 88,6), a DoR je iznosio 28,7 mjeseci (95 % CI: 20,7; nije dosegnuto).

Ako bolesnici s CIS-om koji su medicinski podobni za cistektomiju nisu postigli CR (odsutnost bolesti ili Ta-stadij niskog stupnja) na liječenje nakon induksijskog ciklusa lijeka ANKTIVA u kombinaciji s BCG-om na procjeni u 12. tjednu, cistektomija se mora opet uzeti u obzir kao alternativa ponovnoj indukciji (vidjeti dio 4.2). Rizik od razvoja mišićno invazivnog ili metastatskog karcinoma mjehura povećava se dodatno što se cistektomija više odgađa u prisutnosti perzistentnog CIS-a.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivnog potencijala / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tjedan dana nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kod trudnica. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom ANKTIVA; međutim, na mišjim modelima gravidnosti, put IL-15 povećava broj prirodnih stanica ubojica u maternici proizvodnjom interferona gama (IFN- γ). To ometa majčinu toleranciju na fetus i rezultira porastom embriofetalnog gubitka (vidjeti dio 5.3). Ti rezultati ukazuju na potencijalni rizik. Ne preporučuje se upotrebljavati lijek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost (vidjeti dio 5.2) dojilja nogapendekin alfa inbakiceptu (ANKTIVA) nakon intravezikalne primjene zanemariva (ispod granice kvantifikacije). Nema podataka o prisutnosti nogapendekin alfa inbakicepta (ANKTIVA) u ljudskom mlijeku, učinka na dojeno dijete ili na stvaranje mlijeka. Liječenje se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima liječenja na plodnost. Ne očekuju se učinci na plodnost jer je sistemska izloženost nogapendekin alfa inbakiceptu nakon intravezikalne primjene ispod granice kvantifikacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave iz ispitivanja QUILT-3.032 bile su: dizurija (35 %), hematurija (35 %), polakizurija (32 %), infekcija urinarnog trakta (24 %), hitno mokrenje (22 %), umor (20 %), zimica (13 %), bol u mišićno-koštanom sustavu (11 %) i vrućica (10 %). Navedene učestalosti nuspojava možda se ne mogu potpuno pripisati samom lijeku, ali mogu sadržavati doprinose od osnovne bolesti ili od drugih lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Više od jednog bolesnika iskusilo je sljedeće nuspojave stupnja ≥ 3 : infekcija urinarnog trakta (4 bolesnika, 2 %), bakterijemija (2 bolesnika, 1 %), sepsa (2 bolesnika, 1 %), hematurija (5 bolesnika, 3 %), bol u mišićima i kostima (2 bolesnika, 1 %) te mialgija (2 bolesnika, 1 %).

Više od jednog bolesnika iskusilo je sljedeće ozbiljne nuspojave: infekcija urinarnog trakta (3 bolesnika, 2 %), bakterijemija (2 bolesnika, 1 %), hematurija (5 bolesnika, 3 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 navodi nuspojave u kliničkom ispitivanju (n = 180) gdje je ANKTIVA u kombinaciji s BCG-om primijenjena ispitanicima (u dobi od 46 do 93 godine).

Učestalost nuspojava određena je prema sljedećim kriterijima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave na lijekove navedene su prema klasifikaciji sustava organa MedDRA te prema učestalosti.

Tablica 1: Nuspojave lijeka ANKTIVA u kombinaciji s BCG-om

Klasifikacija sustava organa	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcija urinarnog trakta
	Često	Cistitis Bakteriurija ^a Bakterijemija Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija ^b Leukocitoza Limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjen apetit Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljev Mučnina Bol u abdomenu ^c Konstipacija Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Noćno znojenje Pruritus Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Bol u mišićima i kostima ^d
	Često	Mialgija ^e Artralgija Slabost mišića
	Manje često	Artritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Hematurija ^f Dizurija Polakizurija Hitnost mokrenja
	Često	Spazam mjehura Neinfektivni cistitis Nokturija Urinarna inkontinencija Bol u urinarnom traktu ^g Retencija urina Bol u mjehuru ^h Hitna inkontinencija Simptomi u donjem urinarnom traktu Oklijevanje prilikom uriniranja

		Smanjen mlaz urina Leukociturija ⁱ
	Manje često	Abnormalnosti urina, Poliurija, Smanjena brzina glomerularne filtracije, Povećana urea u krvi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Bol u genitalijama ^j Prostatitis Benigna hiperplazija prostate
	Manje često	Iscjedak iz penisa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor Zimica Vrućica
	Često	Bolest nalik influenci Bol u prsnom košu
	Manje često	Bol na mjestu instilacije
Pretrage	Često	Povišen kreatinin u krvi Stanice karcinoma prisutne u urinu
^a uključuje bakteriuriju, asimptomatsku bakteriuriju i pozitivan test na bakterije ^b uključuje anemiju i makrocitnu anemiju ^c uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i suprapubičnu bol ^d uključuje bol u mišićima i kostima, bol u leđima, bol u bokovima te bol u ekstremitetima ^e uključuje mialgiju i bol ^f uključuje hematuriju, hemoragijski cistitis i krv u urinu ^g uključuje bol u urinarnom traktu i nelagodu u urinarnom traktu ^h uključuje bol u mjehuru, nelagodu u mjehuru i iritaciju mjehura ⁱ uključuje leukocituriju i bijele krvne stanice u urinu ^j uključuje bol u penisu, osjećaj žarenja u penisu, osjećaj žarenja u vulvovaginalnoj regiji		

Štetni događaji povezani s imunosnim sustavom

Ne može se isključiti toksičnost povezana s imunosnim sustavom s obzirom na mehanizam aktivacije imunosnog sustava nogapendekin alfa inbakiptom, iako je sistemska izloženost nakon intravezikalne primjene ispod granice kvantifikacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema podataka koji ukazuju da bi predoziranje moglo dovesti do bilo kojeg drugog simptoma osim opisanih nuspojava. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pomno nadzirati na znakove ili simptome nuspojava te treba poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interleukini, ATK oznaka: L03AC03

Mehanizam djelovanja

Nogapendekin alfa inbakicept je agonist receptora IL-15. IL-15 signalizira kroz heterotrimerni receptor koji se sastoji od podjedinice zajedničkog gama lanca (γ c), podjedinice beta lanca (β c) i IL-15-specifične alfa podjedinice, IL-15 receptora α . IL-15 je trans-izložen putem IL-15 receptora α , dijeljenom IL-2/IL-15 receptoru (β c i γ c) na površini CD4+ i CD8+ T stanica i prirodnoubilačkih stanica.

Vezivanje nogapendekin alfa inbakicepta na svoje receptore rezultira proliferacijom i aktivacijom prirodnoubilačkih stanica, CD4+, CD8+ i memorijskih T stanica bez proliferacije imunosupresivnih Treg stanica.

Farmakodinamički učinci

Imunogenost

U ispitivanju faze 2b QUILT-2.005, 5 % ispitanika imalo je protutijela protiv lijeka nastala tijekom liječenja. U ispitivanju QUILT-3.032, 3 % ispitanika imalo je protutijela protiv lijeka nastala tijekom liječenja.

Nisu uočeni dokazi utjecaja protutijela protiv lijeka na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost. Međutim, podaci su ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost liječenja procijenjena je u ispitivanju QUILT-3.032, otvorenom, multicentričnom ispitivanju u jednoj skupini, na 100 odraslih osoba s visokorizičnim NMIBC-om s CIS-om bez odgovora na BCG, sa ili bez Ta/T1 papilarne bolesti nakon transuretralne resekcije.

Visokorizični NMIBC CIS bez odgovora na BCG, definiran je kao perzistirajući ili rekurentni CIS sam ili s bolesti Ta/T1 unutar 12 mjeseci od završetka odgovarajućeg liječenja BCG-om. Odgovarajuće liječenje BCG-om definirano je kao primjena barem 5 od 6 doza početnog induksijskog ciklusa plus ili najmanje 2 od 3 doze terapije održavanja ili barem 2 od 6 doza drugog induksijskog ciklusa. Prije liječenja, svi bolesnici s bolesti Ta ili T1 podvrgnuli su se transuretralnoj resekciji tumora mjehura (TURBT) za uklanjanje svih resektabilnih dijelova tumora. Dopusćen je rezidualni CIS koji nije podložan potpunoj resekciji, fulguraciji ili kauterizaciji. Ispitivanje je isključivalo bolesnike s anamnezom ili dokazom mišićno invazivnog (tj. T2, T3, T4), lokalno uznapredovalog, metastatskog i/ili ekstraprakalnog (tj. uretra, ureter ili bubrežna zdjelica) karcinoma mjehura te imunokompromitirane bolesnike s tekućom kroničnom sistemskom steroidnom terapijom (> 10 mg oralnog prednizona dnevno ili ekvivalentno tome).

Bolesnici su primili 400 mikrograma lijeka ANKTIVA s BCG-om tjedno tijekom 6 uzastopnih tjedana tijekom razdoblja induksijskog liječenja i potom jednom tjedno svaka 3 tjedna u 4., 7., 10., 13. i 19. mjesecu (za ukupno 15 doza) za bolesnike bez ili s bolesti niskog stupnja Ta-stadija. Prisutnost bolesti Ta-stadija niskog stupnja zahtijevala je transuretralnu resekciju tumora mjehura (TURBT) prije instilacije. Odgoda liječenja bila je dopuštena je do 28 dana nakon TURBT-a/biopsije ako je bilo potrebno. Bolesnici s perzistirajućim CIS-om ili Ta-bolesti visokog stupnja u 3. su mjesecu bili podobni za primanje drugog induksijskog ciklusa. Bolesnici s potpunim odgovorom u tijeku, što je definirano negativnim rezultatima cistoskopije (s TURBT/biopsijama ako je primjenjivo) te citologije urina, u 25. mjesecu bili su podobni za primanje dodatnih instilacija jednom tjedno tijekom 3 uzastopna tjedna u mjesecima 25., 31. i 37., do najviše 9 dodatnih instilacija. Procjena tumorskog statusa provedena je svaka 3 mjeseca u razdoblju do dvije godine. Procjena odgovora u tijeku nakon 24. mjeseca provedena je prema standardima lokalne zajednice. Nasumične ili citoskopijom uvjetovane biopsije bile su potrebne unutar prvih 6 mjeseci nakon početka liječenja za potvrdu potpunog odgovora.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su potpuni odgovor (CR) u bilo kojem trenutku prema lokalnom patološkom nalazu i vrijeme trajanja odgovora. Potpuni odgovor je bio definiran je kao:

- negativna cistoskopija i negativna citologija urina (uključujući atipičnu) ili
- pozitivna cistoskopija biopsijom dokazanim benignim ili NIMBC Ta-stadijem niskog stupnja te negativnom citologijom
- negativna cistoskopija s malignom citologijom urina ako su ispunjena oba kriterija: i) karcinom se nalazi u gornjem traktu ili prostatičnoj uretri i ii) slučajne biopsije mjehura su negativne
- posjet pri kojem je cistoskopija negativna s jednom ili više uzastopnih izostalih, sumnjivih ili malignih citologija urina, gdje je sljedeća citologija urina negativna ili atipična i normalna cistoskopija (ili negativna biopsija ako je cistoskopija sumnjiva ili abnormalna) smatra se potpunim odgovorom.

Medijan dobi bolesnika iznosio je 73 godine (raspon, 50 – 91 godine); 87 % muškarci; raspodjela rasa je bila bijelci (90 %), crnci (7 %), azijati (1 %), američki-indijanci ili domorodačka populacija Aljaske (1 %) ili nepoznata (1 %); bolesnici su imali osnovno ECOG funkcionalno stanje od 0 (83 %) ili 1 (17 %). Pušački status nije prikupljan u ispitivanju QUILT-3,032. Od ukupnog broja bolesnika u kliničkim ispitivanjima lijeka ANKTIVA za NMIBC bez odgovora na BCG, 84 % sudionika je bilo starosti 65 godina ili više, te 40 % ih je bilo starosti 75 godina ili više.

Karakteristike tumora pri ulasku u ispitivanje bile su CIS bez Ta/T1 papilarne bolesti (74 %), CIS sa papilarnom bolesti Ta-stadija (17 %) ili CIS s T1 +/- papilarnom bolesti Ta-stadija (9 %). Početni status visokorizične bolesti NMIBC iznosio je 44 % refraktorna i 56 % relapsna. Medijan prethodnih primljenih doza BCG-a iznosio je 12 (raspon: 5 – 48 doza), 13 % primilo je djelomičnu raniju dozu BCG-a. Modalitet snimanja početne cistoskopije bio je samo bijelo svjetlo (63 %) te bijela i plava svjetlost (28 %), uski pojas (6 %) te nepoznato (3 %).

Medijan trajanja praćenja iznosio je 25,68 mjeseci. Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 2. Trideset posto (n = 30) bolesnika primilo je drugi indukcijski ciklus.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti u QUILT-3.032

	ANKTIVA s BCG-om (n = 100)
Stopa potpunog odgovora (95 % CI)	71 % (61, 80)
Medijan trajanja potpunog odgovora (DoR), (n = 71)	26,6 mjeseci (13,0; 49,9)
Raspon u mjesecima ^a	0,0; 54+ mjeseci
Stopa potpunog odgovora bolesnika u 12. i 24. mjesecu	
% (n) s potpunim odgovorom u 12. mjesecu	66 % (47/71)
% (n) s potpunim odgovorom u 24. mjesecu	42 % (30/71)

+ označava odgovor u tijeku

^a Na temelju 71 bolesnika koji su postigli potpuni odgovor u bilo koje vrijeme; odražava razdoblje od vremena postizanja potpunog odgovora.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ANKTIVA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma mjehura. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj je lijek odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove barem će jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izloženost nogapendekin alfa inbakiceptu (ANKTIVA) manja je od 100 pg/ml nakon odobrene preporučene doze za sve bolesnike. To je bilo ispod donje granice kvantifikacije kod svih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti uporabom intravenske ili supkutane primjene jer je klinička sistemska izloženost nogapendekin alfa inbakiceptu (ANKTIVA) nakon intravezikalne primjene zanemariva.

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom ANKTIVA. Smatra se da je put IL-15 uključen u održavanje tolerancije na fetus tijekom trudnoće. Sekundarni signalni mehanizam IL-15 je na modelima miše gravidnosti pokazao porast prirodnoubilačkih stanica u maternici. To proizvodi interferon-gama (IFN- γ) koji prekida majčinu toleranciju na fetus i dokazano je da rezultira porastom embriofetalnih gubitaka.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s nogapendekin alfa inbakiceptom (ANKTIVA). U 13-tjednom i jednomjesečnom toksikološkom ispitivanju ponovljenih doza na štakorima odnosno majmunima nije bilo uočljivih učinaka na muškim i ženskim reproduktivnim organima. Međutim, majmuni nisu bili spolno zreli.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni smjese lijeka ANKTIVA s:

- lijekom OncoTICE dokazana je do 2 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetlosti.
- lijekom BCG-medac dokazana je do 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetlosti.

Ispitivanje lijeka ANKTIVA izvršeno je samo s lijekovima OncoTICE i BCG-medac.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vremena čuvanja tijekom uporabe i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nemojte zamrzavati.

Bočicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,4 ml otopine u staklenoj bočici s čepom za serum (klorobutil elastomer obložen s Flurotec B2-40) te s prstenom od aluminijske legure i žutom plastičnom polipropilenskom *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja: 1 jednodozna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene, kad god to dopuštaju otopina i spremnik. Bacite bočicu pri pojavi vidljivih čestica.

Pripremite suspenziju BCG-a u skladu s uputama prikazanim u proizvođačevom sažetku opisa svojstava lijeka za specifični BCG koji se koristi. Smiju se koristiti samo OncoTICE i BCG-medac.

Uzmite bočicu lijeka ANKTIVA (nemojte tresti), skinite *flip-off* kapicu i dezinficirajte čep. Uvucite 0,4 ml lijeka ANKTIVA sterilnom iglom i štrcaljkom (1 – 3 ml). Čistom tehnikom odmah dodajte lijek ANKTIVA otopini natrijeva klorida koja sadrži suspenziju BCG-a uporabom odgovarajućih konektora i/ili septuma (prema potrebi), ovisno o spremniku fiziološke otopine koji se koristi za suspenziju BCG-a. Lagano promiješajte suspenziju.

Bilo koja prolivena smjesa lijeka ANKTIVA i BCG-a mora se očistiti pokrivanjem područja papirnim ručnicima namočenim u tuberkulocidnom dezinficijensu barem 10 minuta. Neiskorištenim lijekom ANKTIVA s BCG-om i svom opremom, potrepštinama i posudama u doticaju s njima treba rukovati te odlagati kao biološki otpad.

Slučajna izloženost smjesi lijeka ANKTIVA i BCG-a mogla bi se dogoditi kroz samoinokulaciju, dermalnim izlaganjem kroz otvorenu ranu ili gutanjem lijeka ANKTIVA s BCG-om. Izloženost ne bi smjela proizvesti značajne štetne ishode po zdravlje kod zdravih pojedinaca. Međutim, u slučaju suspektne, slučajne samoinokulacije preporučuje se kožno PPD testiranje u vrijeme nezgode te šest tjedana kasnije kako bi se detektirala konverzija testom na koži.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Standardne mjere opreza osobne zaštitne opreme iste su kao i kod BCG-a. Nisu potrebne mjere opreza za lijek ANKTIVA pored mjera opreza za BCG.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2002/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA
ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u Članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno Članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost primjene nogapendekin alfa inbakicepta u kombinaciji s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) za liječenje odraslih bolesnika s mišićno neinvazivnim karcinomom mjehura (NMIBC) koji ne reagira na BCG s karcinomom <i>in situ</i> (CIS) sa ili bez papilarnih tumora, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti rezultate otvorenog randomiziranog ispitivanja QUILT-2.005 faze 2b koje je u tijeku u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti intravezikalne primjene BCG-a u kombinaciji s nogapendekinom alfa inbakiceptom u odnosu na sam BCG kod bolesnika s NMIBC koji prethodno nisu primali BCG.	30. lipnja 2027.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost primjene nogapendekin alfa inbakicepta u kombinaciji s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) za liječenje odraslih bolesnika s mišićno neinvazivnim karcinomom mjehura (NMIBC) koji ne reagira na BCG s karcinomom <i>in situ</i> (CIS) sa ili bez papilarnih tumora, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti konačne rezultate, uključujući petogodišnje razdoblje praćenja za bolesnike iz otvorenog ispitivanja faze II/III QUILT-3.032 s jednom skupinom, koje je u tijeku.	31. prosinca 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA KUTIJI****1. NAZIV LIJEKA**

ANKTIVA 400 mikrograma koncentrat za intravezikalnu suspenziju
nogapendekin alfa inbakicept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica (0,4 ml) sadrži 400 mikrograma nogapendekin alfa inbakicepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid. Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za intravezikalnu suspenziju
1 jednodozna bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravezikalnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

ROK VALJANOSTI

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Nemojte zamrzavati.

Bočicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2002/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ANKTIVA 400 µg koncentrat za intravezikalnu suspenziju
nogapendekin alfa inbakicept
Za intravezikalnu primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,4 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ANKTIVA 400 mikrograma koncentrat za intravezikalnu suspenziju nogapendekin alfa inbakicept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ANKTIVA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ANKTIVA
3. Kako se daje ANKTIVA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ANKTIVA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ANKTIVA i za što se koristi

ANKTIVA sadrži djelatnu tvar nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA se koristi u odraslih osoba za liječenje tipa karcinoma mjehura koji se nije proširio izvan mjehura. Koristi se kod odraslih koji nisu reagirali na liječenje s Bacillus Calmette-Guérin (BCG). ANKTIVA se koristi zajedno s BCG-om i oba lijeka se daju kroz uretru u mjehur. Za više informacija o BCG-u, pročitajte uputu o lijeku za BCG lijek koji ćete primiti.

Kako ANKTIVA djeluje

Djelatna tvar lijeka ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, djeluje vezivanjem na protein u imunom sustavu poznat kao receptor interleukina-15 (IL-15). To aktivira stanice u imunom sustavu koje ciljaju i uništavaju stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ANKTIVA

Ne smijete primiti lijek ANKTIVA:

- ako ste alergični na nogapendekin alfa inbakicept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od pogoršanja raka ukoliko će se kirurški zahvat za uklanjanje cijelog mjehura ili dijela mjehura odgoditi nakon liječenja ovim lijekom.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka ANKTIVA u djece nisu utvrđene. Ne smijete primiti ovaj lijek ako ste mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i ANKTIVA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti ili primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječenje lijekom ANKTIVA ne preporučuje se tijekom trudnoće. To je stoga jer nije poznato može li lijek naškoditi fetusu.

Dojenje

ANKTIVA se može primjenjivati tijekom dojenja.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju (metodu sprječavanja začeća) tijekom liječenja lijekom ANKTIVA te tjedan dana nakon primanja posljednje doze. Vaš će Vam liječnik dati savjet o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Upravljanje i uporaba strojeva

Terapija lijekom ANKTIVA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ANKTIVA sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje ANKTIVA

Primjenu lijeka ANKTIVA izvršit će educirani zdravstveni radnik.

Preporučena doza lijeka ANKTIVA iznosi 400 mikrograma. Ovaj lijek daje se skupa s BCG-om.

Primjena

Prije primjene nemojte piti nikakvu tekućinu 4 sata prije liječenja. ANKTIVA se daje s BCG-om putem intravezikalnog ukapavanja, što podrazumijeva isporuku tekućeg lijeka u mjehur kroz tanku, savitljivu cjevčicu (kateter) koja se umeće u uretru (cjevčica kroz koju urin napušta tijelo iz mjehura). Nakon isporuke lijeka ANKTIVA i BCG-a u mjehur, kateter se izvlači iz Vaše uretre.

Morate čekati 2 sata nakon što dobijete ovaj lijek, prije nego ispraznite mjehur (npr. mokrenjem). Ako niste sposobni zadržati smjesu tijekom 2 sata, omogućit će Vam se da ispraznite mjehur ranije, bez ponavljanja doze.

Trajanje terapije

Indukcijska terapija

- Primit ćete jednu dozu lijeka ANKTIVA s BCG-om jednom tjedno tijekom 6 tjedana. To se naziva indukcijskom terapijom.

Ako prvi ciklus indukcijske terapije ne djeluje u cijelosti nakon 3 mjeseca, možete primiti drugi ciklus (zvani reindukcija) lijeka ANKTIVA s BCG-om jednom tjedno tijekom dodatnih 6 tjedana.

Terapija održavanja

- Ako je indukcijska terapija bila uspješna primiti ćete jednu dozu lijeka ANKTIVA s BCG-om jednom tjedno tijekom 3 tjedna u 4., 7., 10., 13. i 19. mjesecu. Što ukupno iznosi 15 doza održavanja.

- Ako nema znakova karcinoma u 25. mjesecu ili kasnije, možete primiti lijek ANKTIVA s BCG-om jednom tjedno tijekom 3 tjedna u 25., 31. i 37. mjesecu. Može se primiti najviše 9 dodatnih doza. Odgovor Vašeg tumora na terapije procjenjivat će se barem svaka 3 mjeseca sve do 24. mjeseca.
- Vaš liječnik može Vam preporučiti prekid liječenja lijekom ANKTIVA s BCG-om u ovim situacijama:
 - o ako bolest ustraje nakon terapije reindukcijom
 - o ako se bolest vrati ili pogorša
 - o ako iskusite ozbiljne nuspojave ili
 - o ako ste bili na liječenju tijekom 37 mjeseci.

Ako prestanete uzimati lijek ANKTIVA

Nemojte prekidati liječenje ovim lijekom bez dogovora s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave uočene su kod bolesnika koji su primali lijek ANKTIVA skupa s BCG-om.

Iritacija mjehura (poput žarenja ili nelagode) može se javiti tijekom liječenja dok je lijek u Vašem mjehuru ili nakon mokrenja. Možete također uočiti krv u urinu do 24 sata nakon terapije. Ti su simptomi obično blagi i privremeni. **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako su simptomi teški ili traju dugo vremena.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bolno ili nelagodno mokrenje (dizurija)
- česte, male količine urina (polakizurija)
- krv u urinu (hematurija) te upala mjehura s krvarenjem (hemoragijski cistitis)
- iznenadna snažna potreba za mokrenjem (hitnost mokrenja)
- umor
- infekcija urinarnog trakta
- zimica
- vrućica (pireksija)
- bol u mišićima i kostima, bol u leđima, bol u bokovima te bol u rukama ili nogama.

Česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- iznenadno stezanje mjehura (spazam mjehura), poteškoće u pražnjenju mjehura (urinarna retencija), oklijevanje pri mokrenju, prekomjerno mokrenje po noći (nokturija), simptomi u donjem urinarnom traktu, smanjen mlaz urina (slab urinarni mlaz), nemogućnost kontrole mokrenja (urinarna inkontinencija), upala mjehura (cistitis), upala mjehura koja nije uzrokovana infekcijom (neinfektivni cistitis), bol u urinarnom traktu, nelagoda u urinarnom traktu, bol u mjehuru, nelagoda u mjehuru, iritacija mjehura, hitna i nekontrolirana potreba za mokrenjem (urgentna inkontinencija), bijele krvne stanice u urinu (leukociturija), stanice karcinoma u urinu
- nedostatak zraka ili poteškoće s disanjem (dispneja), bol u prsnom košu
- otečeni limfni čvorovi (limfadenopatija)
- mučnina
- noćno znojenje
- proljev
- glavobolja
- smanjen apetit
- svrbež kože (pruritus)
- osip
- slabost mišića

- bol u penisu, osjećaj žarenja u penisu, upala prostate (prostatitis), uvećanje prostate koje nije kancerozno (benigna hiperplazija prostate), osjećaj žarenja u vulvovaginalnoj regiji
- dehidracija
- povraćanje
- bolest nalik gripi
- bakterije u urinu bez simptoma (asimptomatska bakterijurijska) te pozitivan bakterijski test u urinu (bakterijurijska)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj crvenih krvnih stanica uzrokovan neuobičajeno velikim crvenim krvnim stanicama (makrocitna anemija), porast u razini kreatinina uočen u krvnim pretragama, povišen broj bijelih krvnih stanica u krvi (leukocitoza), bakterije u krvi (bakterijemija)
- omaglica
- zatvor
- bol u mišićima / osjetljivost i bol (mijalgija), bol u trbuhu, bol u donjem dijelu trbuha te bol neposredno iznad pubične kosti (suprapubična bol)
- bol u zglobovima (artralgija)
- infekcija cijelog tijela (sepsa)

Manje česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- smanjena filtracija bubrega (smanjena brzina glomerularne filtracije)
- abnormalnost urina
- povećane razine otpadnih tvari u krvi (povećana urea u krvi)
- učestalo mokrenje (poliurija)
- neobična tekućina iz penisa (iscjedak iz penisa)
- bol u zglobovima (artritis)
- bolnost na mjestu liječenja (bol na mjestu ukapavanja)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ANKTIVA

ANKTIVA se čuva u bolnici ili klinici. Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nemojte zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ANKTIVA sadrži

- Djelatna tvar je nogapendekin alfa inbakicept. Jedna bočica od 0,4 ml sadrži 400 mikrograma nogapendekin alfa inbakicepta.
- Ostali sastojci su natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid. Pogledajte poglavlje 2 „ANKTIVA sadrži kalij i natrij”.

Kako ANKTIVA izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj je lijek bistra do blago zamućena te bezbojna do žućkasta otopina.

Lijek se isporučuje u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 jednodoznu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ImmunityBio Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square

Dublin 2, Irska, D02 A342

Proizvođač

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Primjena lijeka

ANKTIVA se preporučuje pri dozi od 400 mikrograma; primjenjuje se intravezikalno kao smjesa s BCG-om s preporučenom dozom od 50 ml u mjehur preko katetera. Nakon ukapavanja smjese, kateter se uklanja. ANKTIVA u kombinaciji s primjesom BCG-a zadržava se u mjehuru tijekom 2 sata i potom se izmokrava. Bolesnicima koji ne mogu zadržati suspenziju tijekom 2 sata treba dopustiti ranije izmokranje. Nemojte ponavljati dozu ako je bolesnik mokrio prije isteka 2 sata.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za BCG za informacije o retenciji u mjehuru te pozicioniranju bolesnika tijekom uvođenja lijeka u mjehur.

Stabilnost u primjeni

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni primjese lijeka ANKTIVA s:

- lijekom OncoTICE dokazana je do 2 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetlosti.
- lijekom BCG-medac dokazana je do 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetlosti.

Ispitivanje lijeka ANKTIVA izvršeno je samo s lijekovima OncoTICE i BCG-medac.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vremena čuvanja tijekom uporabe i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Posebne mjere za odlaganje i druga rukovanja lijekom

Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene, kad god to dopuštaju otopina i spremnik. Bacite bočicu pri pojavi vidljivih čestica.

Pripremite suspenziju BCG-a u skladu s uputama prikazanim u proizvođačevom sažetku opisa svojstava lijeka za specifični BCG koji se koristi. Smiju se koristiti samo OncoTICE i BCG-medac.

Uzmite bočicu lijeka ANKTIVA (nemojte tresti), skinite *flip-off* kapicu i dezinficirajte čep. Uvucite 0,4 ml lijeka ANKTIVA sterilnom iglom i štrcaljkom (1 – 3 ml). Čistom tehnikom odmah dodajte

lijek ANKTIVA otopini natrijeva klorida koja sadrži suspenziju BCG-a uporabom odgovarajućih konektora i/ili septuma (prema potrebi), ovisno o spremniku fiziološke otopine koji se koristi za suspenziju BCG-a. Lagano promiješajte suspenziju.

Bilo koja prolivena smjesa lijeka ANKTIVA i BCG-a mora se očistiti pokrivanjem područja papirnim ručnicima namočenim u tuberkulocidnom dezinficijensu barem 10 minuta. Neiskorištenim lijekom ANKTIVA s BCG-om i svom opremom, potrepštinama i posudama u doticaju s njima treba rukovati te odlagati kao biološki otpad.

Slučajna izloženost smjesi lijeka ANKTIVA i BCG-a mogla bi se dogoditi kroz samoinokulaciju, dermalnim izlaganjem kroz otvorenu ranu ili gutanjem lijeka ANKTIVA s BCG-om. Izloženost ne bi smjela proizvesti značajne štetne ishode po zdravlje kod zdravih pojedinaca. Međutim, u slučaju suspektne, slučajne samoinokulacije preporučuje se kožno PPD testiranje u vrijeme nezgode te šest tjedana kasnije kako bi se detektirala konverzija testom na koži.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Standardne mjere opreza osobne zaštitne opreme iste su kao i za BCG. Nisu potrebne mjere opreza za lijek ANKTIVA pored mjera opreza za BCG.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.