

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANKTIVA 400 mikrogramm koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként (0,4 ml) 400 mikrogramm nogapendekin alfa inbakiceptet tartalmaz.

A nogapendekin alfa inbakicept CHO-K1 (Chinese hamster ovary, kínaihőrcsög-ovárium) sejtvonalon, rekombináns technológiával előállított, inbakiceptből és az ahhoz kötött két nogapendekin alfa molekulából álló komplex.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz.

A nogapendekin alfa inbakicept-oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, 7,4-es pH-jú oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ANKTIVA Bacillus Calmette–Guérin (BCG-vel) kombinálva felnőttek BCG-re nem reagáló, *in situ* (CIS), papilláris tumorok jelenlétével járó vagy azok nélküli, nem izominvazív hólyagrákjának (NMIBC) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Indukciós kezelés

Az ANKTIVA javasolt dózisa 400 mikrogramm, amelyet intravezikálisan, BCG-vel keverve kell alkalmazni. Az elkészített ANKTIVA + BCG keverék javasolt dózisa 50 ml hetente egyszer, 6 héten keresztül. Második indukciós (reindukciós) kezelés adható, ha az indukciót követő első (12. heti) értékeléskor reziduális CIS +/- high-grade Ta áll fenn (reziduális betegség esetén a cisztektómia ismételt megfontolására vonatkozóan lásd a 4.4 pontot). A farmakodinámiás tulajdonságokat lásd az 5.1 pontban.

Fenntartó kezelés

A BCG-vel és ANKTIVA-val végzett indukciós kezelést követően, betegségmentesség vagy low-grade Ta daganat esetén javasolt a kezelés folytatása 400 mikrogramm ANKTIVA intravezikális adagolásával, BCG-vel kombinálva, heti egy alkalommal 3 egymást követő héten át, a 4., a 7., a 10., a 13. és a 19. hónapban (összesen 15 dózis).

Low-grade Ta daganat jelenléte esetén a beadás előtt transzuretrális hólyagtumor-reszekció (TURBT) szükséges. A kezelést a TURBT után legfeljebb 28 nappal el lehet halasztani, amennyiben szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél a 25. hónapban és azt követően – negatív cisztoszkópiával (szükség szerint TURBT-vel/biopsziákkal kiegészítve) és negatív vizeletcitológiával definiált – folyamatos teljes terápiás válasz áll fenn, a 25., a 31. és a 37. hónapban 3 egymást követő héten, heti egy alkalommal fenntartó ANKTIVA + BCG instillációk (összesen legfeljebb 9 további instilláció) alkalmazhatók. A tumor státuszának értékelését 24 hónapon át 3 havonta el kell végezni. A 24. hónap után a folyamatosan fennálló válasz értékelése a helyi szakmai protokollok szerint történik.

A kezelés javasolt időtartama: a betegség utolsó (első vagy ha beadásra került, akkor a második) indukciót követő perzisztálásáig; a betegség kiújulásáig vagy progressziójáig (új CIS és/vagy bármely T1-es vagy súlyosabb stádiumú betegség esetén); elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig; vagy legfeljebb 37 hónapig tartó kezelési időtartam.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

Máj- és/vagy vesekárosodás

Máj- és/vagy vesekárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására.

Gyermekek és serdülők

Az ANKTIVA-nak 0 és 18 év közötti gyermekek és serdülők papilláris tumorok jelenlétével járó vagy azok nélküli, BCG-re nem reagáló NMIBC CIS daganata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Intravezikális alkalmazásra.

Ne rázza fel!

A gyógyszer intravezikális alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az ANKTIVA BCG-vel kombinálva intravezikálisan alkalmazandó, katéteren keresztül a húgyhólyagba fecskendezve. Csatlakoztasson egy katétert közvetlenül a szuszpenzió tartályához, vagy egy megfelelő méretű tűhöz/csatlakozóhoz csatlakoztatott 50 ml-es fecskendő segítségével szívja fel az 50 ml ANKTIVA + BCG keveréket, és csatlakoztassa azt a húgyúti katéterhez. A keveréket a húgyúti katéteren keresztül fecskendezze a húgyhólyagba.

A beadás végeztével a katétert el kell távolítani. Az ANKTIVA és BCG kombinációjából álló keveréket 2 órán keresztül kell a hólyagban tartani, majd ki kell üríteni. Ha a beteg nem képes 2 órán keresztül a húgyhólyagban tartani a szuszpenziót, akkor szükség esetén korábban is engedni kell a vizeletet üríteni. Ha a beteg 2 órán belül ürít vizeletet, az adagot akkor sem szabad megismételni.

A húgyhólyagban történő visszatartásra és a beteg beadás alatti testhelyzetére vonatkozó információkért lásd a BCG alkalmazási előírását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kizárólag intravezikális alkalmazásra. Az ANKTIVA NEM adható be subcutan, intravénásan vagy intramuscularisan.

Súlyos szisztémás BCG-fertőzés/-reakció

A BCG-kezelés elkezdése előtt figyelembe kell venni az antituberkulotikus kezelést igénylő, súlyos szisztémás BCG-fertőzések lehetőségét. Olvassa el az alkalmazott BCG készítmény alkalmazási előírását.

Az izominvazív és metasztatikus hólyagrákba történő progresszió kockázata a cisztektómia késleltetése esetén

Papilláris tumorok jelenlétével járó vagy azok nélküli, BCG-re nem reagáló, ANKTIVA + BCG kombinációs terápiával kezelt NMIBC CIS tumorokban szenvedő betegeknél a cisztektómia halasztása miatt izominvazív vagy metasztatikus hólyagrák alakulhat ki.

A QUILT-3.032 vizsgálatban az ANKTIVA + BCG kombinációval kezelt, BCG-re nem reagáló CIS-ben szenvedő 100 értékelhető beteg közül 10% (n = 10; 95%-os CI 4,9–17,6%) esetében következett be izominvazív (T2 vagy súlyosabb) hólyagrákba történő progresszió, 2 esetben a kezelési időszak alatt. Ezen 10 beteg közül hárman értek el teljes terápiás választ (CR-t) a progresszió előtt (16,1–108,0 hetes kezelési idő mellett), míg 7 beteg nem ért el teljes terápiás választ (5,3–24,1 hetes kezelési idő mellett). A teljes terápiás választ nem mutató 7 beteg közül 4 részesült második indukciós (reindukciós) kezelésben. Négy betegnél a progressziót a cisztektómia során állapították meg. A perzisztáló vagy kiújuló CIS megállapítása és az izominvazív betegségbe történő progresszió közötti idő mediánja 224 nap volt (tartomány: 0–854). A QUILT-3.032 vizsgálat valamennyi résztvevőjének legfeljebb 63,5 hónapig tartó utánkövetése alatt a betegek 5%-ánál alakult ki metasztatikus betegség a 24. hónapra (a 12. hónapig nem írtak le ilyen esetet). Azok közül a betegek közül, akik nem részesültek reindukciós kezelésben, a hetvenből ötnél (5/70) progresszió a betegség izominvazív/metasztatikus betegségbe, míg a második indukciós (reindukciós) kezelést kapó betegek közül harmincból ötnél (30/5) progresszió a betegség.

A reindukciós kezelésben részesült betegek esetében (n = 30, 30%) a teljes terápiás válasz aránya 50% volt (95%-os CI: 31,3; 68,7), a teljes terápiás válasz időtartama (DoR) pedig 12,0 hónap (95%-os CI: 3,9; 21,5). A betegek azon az al csoportjában, akiknél nem volt szükség második indukcióra (n = 70), a teljes terápiás válasz aránya 80% (95%-os CI: 68,7; 88,6), a válasz időtartama pedig 28,7 hónap (95%-os CI: 20,7; nem érték el) volt.

Ha a CIS-ben szenvedő, cisztektómiára orvosilag alkalmas betegek nem érték el a teljes terápiás választ (betegségmentesség vagy low-grade Ta) az ANKTIVA + BCG kombinált indukciós kezelését követően a 12. heti értékeléskor, akkor második indukciós kezelés alternatívájaként ismét meg kell fontolni a cisztektómiát (lásd 4.2 pont). Perzisztáló CIS jelenléte esetén minél tovább történik a cisztektómia halasztása, annál jobban fokozódik az izominvazív vagy metasztatikus hólyagrák kialakulásának kockázata.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még 1 hétig.

Terhesség

A kezelés terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokat az ANKTIVA-val nem végeztek, azonban terhességi egérmodellekben az IL-15 jelátviteli út növeli a méhben lévő természetes öltősejtek (NK-sejtek), számát, ezáltal fokozódik az interferon-gamma (IFN- γ)-termelés. Ez csökkenti az anya magzattal szembeni toleranciáját, és emiatt növekszik a vetélések száma (lásd 5.3 pont). Ezek az eredmények potenciális kockázatra utalnak. A kezelés alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást.

Szoptatás

Mivel intravezikális alkalmazást követően az anya szisztémás nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA)-expozíciója (lásd 5.2 pont) elhanyagolható (a kimutathatósági határérték alatt van), ezért a kezelt anya tejével táplált újszülöttnél/csecsemőnél nem várható hatás. Nem áll rendelkezésre arra vonatkozó adat, hogy a nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) bejut-e a humán anyatejbe, vagy van-e bármilyen hatása a szoptatott csecsemőre vagy a tejtermelésre nézve. A kezelés szoptatás időszakában is alkalmazható.

Termékenység

A kezelés termékenységre gyakorolt hatása tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Mivel a nogapendekin alfa inbakicept intravezikális alkalmazást követő szisztémás expozíciója a kimutathatósági határérték alatt van, ezért nem várható a termékenységre gyakorolt hatás.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A QUILT-3.032 vizsgálatban a leggyakoribb gyógyszer mellékhatások az alábbiak voltak: dysuria (35%), haematuria (35%), pollakisuria (32%), húgyúti fertőzés (24%), sürgető vizelési inger (22%), kimerültség (20%), hidegrázás (13%), musculoskeletális fájdalom (11%) és pyrexia (10%). A mellékhatások feltüntetett gyakorisága nem tulajdonítható teljes egészében a gyógyszernek, hanem ahhoz hozzájárulhat maga a fennálló betegség is vagy egyéb, kombinációban alkalmazott gyógyszerek hatása is.

Több mint egy betegnél fordultak elő az alábbi ≥ 3 . súlyossági fokú mellékhatások: húgyúti fertőzés (4 beteg, 2%), bacteraemia (2 beteg, 1%), sepsis (2 beteg, 1%), haematuria (5 beteg, 3%), musculoskeletális fájdalom (2 beteg, 1%) és myalgia (2 beteg, 1%).

Több mint egy betegnél fordultak elő az alábbi súlyos mellékhatások: húgyúti fertőzés (3 beteg, 2%), bacteraemia (2 beteg, 1%), haematuria (5 beteg, 3%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban egy klinikai vizsgálat ($n = 180$) során észlelt mellékhatások felsorolása szerepel, ahol az ANKTIVA-t BCG-vel kombinálva adták a (46–93 éves) vizsgálati alanyoknak.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi kritériumok szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak felsorolva.

1 táblázat: Az ANKTIVA + BCG kombinált kezelés mellett előforduló mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nagyon gyakori	húgyúti fertőzés
	gyakori	cystitis, bacteriuria ^a , bacteraemia, sepsis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	anaemia ^b , leukocytosis, lymphadenopathia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	gyakori	étvágycsökkenés, kiszáradás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	szédülés, fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasmenés, nausea, hasi fájdalom ^c , obstipatio, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	éjszakai verejtékezés, pruritus, kiütés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom ^d
	gyakori	myalgia ^c , arthralgia, izomgyengeség
	nem gyakori	arthritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nagyon gyakori	haematuria ^f , dysuria, pollakisuria, sürgős vizelési inger
	gyakori	húgyhólyagspazmus, nem fertőzőes eredetű cystitis, nycturia, vizeletinkontinencia, húgyúti fájdalom ^g , vizeletretenció, hólyagfájdalom ^h , sürgősségi inkontinencia, alsó húgyúti tünetek, vizeletindítási nehézség, csökkent vizeletáramlás, leukocyturia ⁱ
	nem gyakori	kóros vizelet-laborlelet, polyuria, csökkent glomerulusfiltrációs ráta, emelkedett karbamidszint a vérben
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	gyakori	genitális fájdalom ^j , prostatitis, benignus prostata hyperplasia
	nem gyakori	péniszváladékozás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	kimerültség, hidegrázás, pyrexia
	gyakori	influenzaszerű betegség, mellkasi fájdalom
	nem gyakori	fájdalom a beadás helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	emelkedett kreatininszint a vérben, daganatsejtek a vizeletben
^a beleértve a következőket: bakteriuria, tünetmentes bakteriuria és pozitív baktériumteszt ^b beleértve a következőket: anaemia és macrocytaer anaemia ^c beleértve a következőket: hasi fájdalom, alhasi fájdalom és suprapubicus fájdalom ^d beleértve a következőket: musculoskeletalis fájdalom, hátfájás, a bordaívtól a medencéig terjedő hasi-háti régió fájdalma és végtagfájdalom ^e beleértve a következőket: izomfájdalom és fájdalom ^f beleértve a következőket: haematuria, haemorrhagiás cystitis és vér a vizeletben ^g beleértve a következőket: húgyúti fájdalom és húgyúti diszkomfort ^h beleértve a következőket: hólyagfájdalom, hólyagdiszkomfort és hólyagirritáció ⁱ beleértve a következőket: leukocyturia és fehérvérsejtek a vizeletben ^j beleértve a következőket: péniszfájdalom, égő érzés a péniszen, vulvovaginalis égő érzés		

Immuneredetű nemkívánatos események

Bár a nogapendekin alfa inbakicept intravezikulális alkalmazást követő szisztémás expozíciója a kimutathatósági határ alatt van, immunrendszer-aktiváló hatása miatt az immuneredetű toxicitás nem zárható ki.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs arra utaló adat, hogy a túlادagolás más tüneteket is okozna, mint a felsorolt mellékhatások. Túlادagolás esetén a betegnél szorosan monitorozni kell a mellékhatásokra utaló jeleket és tüneteket, és azonnali tüneti kezelést kell biztosítani a számára.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Interleukinok, ATC kód: L03AC03

Hatásmechanizmus

A nogapendekin alfa inbakicept egy IL-15-receptor-agonista. Az IL-15 egy közös gamma-lánc (γ c) alegységből, egy béta-lánc (β c) alegységből, valamint az IL-15-re specifikus alfa (IL-15-receptor- α) alegységből álló heterotrimer receptoron keresztül indítja be a jelátviteli utat. A transzprezentáció során az IL-15-receptor- α az IL-15-öt a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek és az NK-sejtek felszínén lévő közös IL-2/IL-15-receptorhoz (β c és γ c) juttatja.

A nogapendekin alfa inbakicept receptorához történő kötődése kiváltja az NK-sejtek, a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek, valamint a memória T-sejtek proliferációját és aktivációját, miközben nem indukálja az immunszuppresszív Treg-sejtek proliferációját.

Farmakodinámiás hatások

Immunogenitás

A 2b fázisú QUILT-2.005 vizsgálatban a résztvevők 5%-ánál alakultak ki a kezelés során gyógyszerellenes antitestek. A QUILT-3.032 vizsgálatban a résztvevők 3%-ánál alakultak ki a kezelés során gyógyszerellenes antitestek.

A gyógyszerellenes antitestek farmakokinetikára, hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt hatására utaló bizonyítékot nem figyeltek meg. Azonban csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kezelés hatásosságát az egykarú, nyílt elrendezésű, multicentrikus QUILT-3.032 vizsgálatban értékelték, amelybe 100, BCG-kezelésre nem reagáló, nagy kockázatú, Ta/T1 papilláris tumorok jelenlétével járó vagy azok nélküli NMIBC CIS-ben szenvedő és transurethralis reszekciós műtéten átesett beteget vontak be.

A BCG-re nem reagáló, magas kockázatú NMIBC CIS meghatározása az alábbi volt: az adekvát BCG-kezelés befejezését követő 12 hónapon belül perzisztáló vagy kiújuló CIS önmagában vagy Ta/T1 stádiumú daganattal társulva. Adekvát BCG-kezelésnek a 6 kezdeti indukciós dózisból legalább 5 dózis beadását, majd 3 fenntartó dózisból legalább 2 dózis vagy második indukciós kezelés esetén 6 dózisból legalább 2 dózis beadását tekintették. A kezelés előtt a Ta vagy T1 betegségben szenvedő betegeknél elvégezték a hólyagtumor transurethralis reszekcióját (TURBT) a reszekálható betegség teljes eltávolítása érdekében. A teljes reszekcióval, fulgurációval vagy kauterizációval nem eltávolítható reziduális CIS megengedett volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek anamnézisében izominvazív (azaz T2, T3, T4), lokálisan előrehaladott, metasztatikus és/vagy extravezikulális (azaz a húgycsővet, az uretert vagy a vesemedencét érintő) hólyagdaganat szerepelt vagy az fennállt, továbbá a folyamatos szisztémás (naponta > 10 mg orális prednizon vagy azzal egyenértékű) szteroidterápia miatt immunkompromittált betegeket.

Az indukciós kezelés 6 egymást követő héten heti 400 mikrogramm ANKTIVA + BCG-kezelésből állt, majd betegségmentesség vagy low-grade Ta daganat esetén a kezelést a 4., a 7., a 10., a 13. és a 19. hónapban három-három hétig heti egy alkalommal (összesen 15 dózis) alkalmazták. Low-grade Ta daganat jelenléte esetén a beadás előtt TURBT-t kellett végezni. A TURBT/biopszia után a kezelés legfeljebb 28 napos halasztása volt megengedett. A 3. hónapban perzisztáló CIS vagy high-grade Ta betegség esetén a betegek részesülhettek egy második indukciós kezelésben. Azok a betegek, akiknél a 25. hónapban – negatív cisztoszkópiával (szükség szerint TURBT-vel/biopsziákkal kiegészítve) és negatív vizeletcitológiával definiált – folyamatos teljes terápiás válasz állt fenn, a 25., a 31. és a 37. hónapban 3 egymást követő héten, heti egy alkalommal további (összesen legfeljebb 9) instillációban részesülhettek. A tumorstátusz értékelését legfeljebb két éven keresztül 3 havonta végezték el. A 24. hónapot követő folyamatos terápiás válasz értékelése a helyi szakmai protokollok szerint történt. A kezelés megkezdése után 6 hónapon belül a teljes terápiás válasz igazolására random vagy cisztoszkópia melletti biopsziát végeztek.

A legfontosabb hatásossági kimeneteli változó a bármely időpontban elért teljes terápiás válasz (CR) volt a helyi patológiai lelet és a válasz időtartama alapján. A teljes terápiás választ (CR-t) az alábbiak szerint határozták meg:

- Negatív cisztoszkópia és negatív (vagy atípusos) vizeletcitológia; vagy
- Pozitív cisztoszkópia biopsziával alátámasztott jóindulatú vagy low-grade Ta NMIBC és negatív citológia; vagy
- Negatív cisztoszkópia malignus vizeletcitológiával, ha az alábbi kritériumok közül mindkettő teljesült: i) a daganat a felső szakaszban vagy az urethra pars prostaticájában található, és ii) a random hólyagbiopszia negatív.
- Teljes terápiás válasznak tekintették, ha egy viziten a negatív cisztoszkópia mellett egy vagy több egymást követő vizeletcitológiai eredmény hiányzott, gyanús vagy rosszindulatú volt, és a következő vizeletcitológia negatív vagy atípusos, a cisztoszkópos lelet pedig normális volt (vagy ha a cisztoszkópia gyanús vagy abnormális, akkor pedig a biopszia negatív volt).

A betegek medián életkora 73 év volt (tartomány: 50–91 év); 87%-uk férfi volt; az etnikai megoszlás: fehér bőrű (90%), fekete bőrű (7%), ázsiai (1%), indián vagy alaszakai bennszülött (1%), illetve ismeretlen (1%). A betegek kiindulási ECOG teljesítménystátusza 0 (83%) vagy 1 (17%) volt. A dohányzási státuszra vonatkozó adatokat a QUILT-3.032 vizsgálatban nem gyűjtöttek. Az ANKTIVA-val végzett klinikai vizsgálatokba bevont, BCG-re nem reagáló NMIBC-ben szenvedő betegek teljes populációjának 84%-a 65 éves vagy idősebb, 40%-a pedig 75 éves vagy idősebb volt.

A vizsgálatba az alábbi tumorjellemzőkkel rendelkező betegeket vonták be: CIS papilláris Ta/T1 betegség nélkül (74%), CIS papilláris Ta betegséggel (17%), illetve CIS papilláris T1 +/- Ta betegséggel (9%). A kiindulási magas kockázatú NMIBC betegségstátusz 44%-ban refrakter, 56%-ban relabáló betegségből adódott. A korábban beadott BCG-dózisok számának mediánja 12 volt (tartomány: 5–48 dózis); a betegek 13%-a részleges dózisu korábbi BCG-kezelésben részesült. A kiinduláskor alkalmazott cisztoszkópos képalkotó technika fehér fény (63%), fehér és kék fény (28%), keskenysávú képalkotás (6%), illetve ismeretlen (3%) volt.

Az utánkövetési idő mediánja 25,68 hónap volt. A hatásossági eredmények összefoglalását a 2. táblázat tartalmazza. A betegek 30%-a (n = 30) részesült második indukciós kezelésben.

2 táblázat: A QUILT-3.032 vizsgálat hatásossági eredményei

	ANKTIVA + BCG (n = 100)
Teljes terápiás válasz arány (95%-os CI)	71% (61, 80)
A teljes terápiás válasz medián időtartama (DoR) (n = 71)	26,6 hónap (13,0; 49,9)
Tartomány hónapokban ^a	0,0; 54+ hónap
A választ mutatók körében a CR aránya a 12. és a 24. hónapban	
% (n) CR a 12. hónapban	66% (47/71)
% (n) CR a 24. hónapban	42% (30/71)

+ A folyamatos terápiás választ jelöli

a A bármely időpontban teljes terápiás választ elért 71 beteg adatai alapján; az időtartam a teljes terápiás válasz elérésétől számítva értendő.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az ANKTIVA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a húgyhólyagrák kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A jóváhagyott javasolt dózis alkalmazását követően a nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) szisztémás expozíciója minden betegnél kevesebb volt, mint 100 pg/ml. Ez a kimutathatóság alsó határa alatt volt minden betegnél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az intravénás és subcutan alkalmazással végzett hagyományos toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok alapján a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre, mivel a nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) intravezikulális alkalmazást követő szisztémás expozíciója elhanyagolható.

Az ANKTIVA-val nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Az IL-15 jelátviteli út feltételezhetően szerepet játszik az anya magzat iránti toleranciájának fenntartásában a terhesség alatt. Terhességi egérmodellekben egy másodlagos IL-15 jelátviteli út növeli a méhben lévő természetes ölö sejtek (NK-sejtek) számát. Ezáltal fokozódik az interferon-gamma (IFN- γ)-termelés, ami csökkenti az anya magzattal szembeni toleranciáját, és emiatt növekszik a vetélések száma.

A nogapendekin alfa inbakicepttel (ANKTIVA-val) nem végeztek termékenységi állatkísérleteket. Egy patkányokon végzett 13 hetes, illetve egy majmokon végzett 1 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban nem volt észlelhető a hím és női reprodukciós szervekre gyakorolt hatás. A majmok azonban nem voltak szexuálisan érettek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-foszfát
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az ANKTIVA kémiai és fizikai stabilitása

- OncoTICE készítménnyel keverve 2 °C – 8 °C között, fénytől védve legfeljebb 2 órán át igazolt.
- BCG-medac készítménnyel keverve 2 °C – 8 °C között, fénytől védve legfeljebb 24 órán át igazolt.

Az ANKTIVA-t csak az OncoTICE és a BCG-medac készítménnyel keverve vizsgálták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/elkészítés/hígítás során alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,4 ml oldat injekciós üvegben (Flurotec B2-40 bevonattal ellátott klórbutil elasztomer) gumidugóval és alumíniumötvözetből készült zárral, sárga műanyag polipropilén lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 1 db egyadagos injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt mindig vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmazzanak-e részecskéket, illetve nincsenek-e elszíneződve, amennyiben ezt az oldat és a tartály lehetővé teszi. Ha az injekciós üveg látható részecskéket tartalmaz, akkor ki kell dobni.

Készítse el a BCG szuszpenziót az alkalmazott BCG készítmény gyártójának alkalmazási előírásában szereplő útmutatások szerint. Csak OncoTICE és BCG-medac használható.

Vegyen elő egy ANKTIVA injekciós üveget (ne rázza), pattintsa le a kupakot, és fertőtlenítse a dugót. Egy steril tűvel és egy (1–3 ml-es) fecskendővel szívjon fel 0,4 ml ANKTIVA-oldatot. A felszívott ANKTIVA-t tiszta technika alkalmazásával azonnal adja hozzá a BCG-szuszpenziót tartalmazó nátrium-klorid-oldathoz, a BCG-szuszpenzióhoz használt sóoldatos tartály típusának megfelelő csatlakozóelemek és/vagy (szükség esetén) szeptum segítségével. A suszpenziót óvatosan keverje össze.

Az esetleg kicseppent ANKTIVA + BCG keverék körüli területet tuberkulocid fertőtlenítőszerrel átitatott papírtörülkövel kell lefedni, és legalább 10 percig hagyni hatni. A fel nem használt ANKTIVA + BCG keveréket, valamint minden olyan eszközt, anyagot és tárolóedényt, amely érintkezett vele, biológiai veszélyes hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni.

Az ANKTIVA + BCG keverékkel történő véletlen expozíció önmegfertőzés, nyílt seben keresztüli dermális érintkezés vagy az ANKTIVA + BCG keverék lenyelése útján fordulhat elő. Egészséges személyek esetében az ilyen expozíció várhatóan nem okoz jelentős egészségkárosodást. Ugyanakkor gyanított véletlen önmegfertőzés esetén javasolt a PPD-bőrteszt elvégzése az esemény időpontjában, majd hat héttel később a bőrtesztkonverzió kimutatása céljából.

A készítmény kezelése és beadása előtt elvégzendő óvintézkedések

A személyi védőfelszerelésre vonatkozó standard óvintézkedések megegyeznek a BCG-re vonatkozó előírásokkal. A BCG-re vonatkozó előírásokon túl az ANKTIVA kezelésekor további óvintézkedések betartása nem szükséges.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/2002/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A nogapendekin alfa inbakicept és a Bacillus Calmette–Guérin (BCG) kombinált kezelés hatásosságának és biztonságosságának igazolására a BCG-re nem reagáló, nem izominvazív hólyagdaganatos (NMIBC) felnőtt betegek kezelésében – carcinoma in situ (CIS) esetén, papilláris tumorok jelenlétével vagy anélkül – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a folyamatban lévő nyílt elrendezésű, randomizált, IIb fázisú QUILT-2.005 vizsgálat eredményeit, amelyben az intravezikális BCG és a nogapendekin alfa inbakicept kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát értékeli BCG-kezelésben még nem részesült NMIBC-betegeknél, az önmagában alkalmazott BCG-kezelésével összehasonlítva.	2027. június 30.
A nogapendekin alfa inbakicept és a Bacillus Calmette–Guérin (BCG) kombinált kezelés hatásosságának és biztonságosságának igazolására a BCG-re nem reagáló, nem izominvazív hólyagdaganatos (NMIBC) felnőtt betegek kezelésében – carcinoma in situ (CIS) esetén, papilláris tumorok jelenlétével vagy anélkül – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a folyamatban lévő nyílt elrendezésű, egykaros, II/III. fázisú QUILT-3.032 vizsgálat végleges eredményeit, az 5 éves utánpótlási időszak adataival együtt.	2029. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANKTIVA 400 mikrogramm koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz
nogapendekin alfa inbakicept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként (0,4 ml) 400 mikrogramm nogapendekin alfa inbakiceptet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-foszfát, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid. További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz
1 db egyadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravezikális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartamára vonatkozó információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/2002/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ANKTIVA 400 µg koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz
nogapendekin alfa inbakicept
Intravezikális alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

ANKTIVA 400 mikrogramm koncentrátum intravezikális szuszpenzióhoz nogapendekin alfa inbakicept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ANKTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ANKTIVA alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be az ANKTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ANKTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ANKTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ANKTIVA nogapendekin alfa inbakicept nevű hatóanyagot tartalmaz.

Az ANKTIVA felnőttek húgyhólyagrákjának kezelésére szolgál olyan esetekben, amikor a daganat nem terjedt túl a húgyhólyagon. Olyan felnőtteknél alkalmazható, akiknél a betegség nem reagált a Bacillus Calmette–Guérin-nel (BCG-vel) végzett kezelésre.

Az ANKTIVA-t BCG-vel együtt alkalmazzák, és mindkettőt a húgycsőn keresztül a húgyhólyagba adják be. A BCG-re vonatkozó további információkért olvassa el a beadott BCG készítmény betegtájékoztatóját.

Hogyan hat az ANKTIVA?

Az ANKTIVA hatóanyaga a nogapendekin alfa inbakicept, amely az immunrendszer egyik fehérjéjéhez, az interleukin-15 (IL-15) receptorhoz kötődve fejti ki a hatását. Ezáltal aktiválódnak az immunrendszer daganatos sejteket elpusztító sejtjei.

2. Tudnivalók az ANKTIVA alkalmazása előtt

Tilos beadni Önnél az ANKTIVA-t

- ha allergiás a nogapendekin alfa inbakiceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Fennáll a daganatos betegség súlyosbodásának kockázata, ha a készítménnyel való kezelést követő teljes vagy részleges húgyhólyag-eltávolító műtétet halasztják.

Gyermekek és serdülők

Az ANKTIVA biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Ezt a gyógyszert nem kaphatja, ha nem múlt el 18 éves.

Egyéb gyógyszerek és az ANKTIVA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint szedni vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az ANKTIVA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, mert nem ismert, hogy károsíthatja-e a magzatot.

Szoptatás

Az ANKTIVA szoptatás alatt alkalmazható.

Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az ANKTIVA-kezelés alatt és az utolsó adag beadása után még egy hétig. Kezelőorvosa tájékoztatja a megfelelő fogamzásgátlási módszerekről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ANKTIVA-kezelés nem, vagy csak minimális mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ANKTIVA káliumot és nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be az ANKTIVA-t?

Az ANKTIVA-t egy gyakorlott egészségügyi szakember adja be.

Az ANKTIVA ajánlott dózisa 400 mikrogramm. A készítményt BCG-vel együtt adják.

Alkalmazás

Az alkalmazás előtt 4 órával ne fogyasszon semmilyen folyadékot. Az ANKTIVA-t BCG-vel együtt, a húgyhólyagba bejuttatva alkalmazzák; ezt intravezikális instillációnak nevezik, amely során a folyékony gyógyszert közvetlenül a húgyhólyagba juttatják be a húgycsőn keresztül felvezetett vékony, rugalmas csövön (katéter) keresztül. Az ANKTIVA és a BCG húgyhólyagba juttatása után a katétert eltávolítják a húgycsőből.

A gyógyszer beadása után 2 órát kell várnia, mielőtt kiüríti a húgyhólyagját (vagyis vizeletet ürít). Ha nem tudja a húgyhólyagban tartani a keveréket két órán keresztül, akkor korábban is kiürítheti a húgyhólyagját anélkül, hogy az adagot meg kellene ismételni.

A kezelés időtartama

Indukciós kezelés

- Hetente egyszer, 6 héten keresztül fog egy adag ANKTIVA + BCG keveréket kapni. Ezt indukciós kezelésnek hívják.

Ha az első indukciós kezeléssorozat nem eredményez teljes hatást 3 hónap elteltével, egy második kezelési ciklus (úgynevezett reindukció) adható, amely során újabb 6 héten át hetente egyszer kapja az ANKTIVA + BCG keveréket.

Fenntartó kezelés

- Ha az indukciós kezelés sikeres volt, akkor 3 héten keresztül hetente egyszer fog egy adag ANKTIVA + BCG keveréket kapni a 4., a 7., a 10., a 13. és a 19. hónapban. Ez összesen 15 fenntartó dózis.
- Ha a 25. hónapban vagy azt követően nem mutatkoznak a daganat jelei, akkor 3 héten keresztül hetente egyszer fog kapni egy adag ANKTIVA + BCG keveréket a 25., a 31. és a 37. hónapban. Maximum 9 további adag adható. A tumor kezelésre adott válaszát legfeljebb 24 hónapon keresztül legalább 3 havonta értékelni kell.
- Kezelőorvosa az alábbi helyzetekben javasolhatja az ANKTIVA + BCG kezelés leállítását:
 - o ha a betegség a reindukciós kezelés után is fennáll,
 - o ha a betegség kiújul vagy súlyosbodik,
 - o ha Ön súlyos mellékhatásokat tapasztal, vagy
 - o ha már 37 hónapja alkalmazza a kezelést.

Ha abbahagyják az ANKTIVA alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, mielőtt beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbi mellékhatásokat azoknál a betegeknél figyelték meg, akik az ANKTIVA-t BCG-vel együtt kapták.

A kezelés alatt, amíg a gyógyszer a húgyhólyagban van, illetve a vizelést követően előfordulhat húgyhólyagirritáció (például égő vagy kellemetlen érzés). A kezelés után akár 24 órán keresztül véres vizeletet is tapasztalhat. Ezek a tünetek általában enyhék és átmenetiek. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha tünetei súlyosak vagy tartósan fennállnak.**

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- Fájdalmas vagy kellemetlen vizeletürítés (diszuria)
- Gyakori, kis mennyiségű vizeletürítés (pollakisuria)
- Vérrel való vizeletürítés (hematuria) és húgyhólyaggyulladás vérzéssel (hemorrhágiás cisztitisz)
- Hirtelen jelentkező erős vizelési inger (sürgős vizelési inger)
- Kimerültség
- Húgyúti fertőzés
- Hidegrázás
- Láz
- Izom- és csontfájdalom, hátfájás, a bordaívától a medencéig terjedő hasi-háti terület fájdalma és kar- vagy lábfa

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hirtelen húgyhólyag-összehúzódás (hólyaggörcs), húgyhólyagürítési nehézség (vizeletretenció), vizeletindítási nehézség, fokozott éjszakai vizeletürítés (nykturia), alsó húgyúti tünetek, csökkent vizeletáramlás (gyenge vizeletsugár), a vizeletürítés szabályozási képtelensége (vizeletinkontinencia), húgyhólyaggyulladás (cisztitisz), nem fertőzőes eredetű húgyhólyaggyulladás, húgyúti fájdalom, húgyúti diszkomfortérzés, húgyhólyagfájdalom, húgyhólyagdiszkomfort, húgyhólyag-irritáció, sürgető és kontrollálhatatlan vizelési inger (sürgősségi inkontinencia), fehérvérsejtek a vizeletben (leukocyturia), daganatsejtek a vizeletben
- Nehézlégzés vagy fulladás (diszpnoé), mellkasi fájdalom
- Duzzadt nyirokcsomók (limfadenopátia)
- Hányinger
- Éjszakai verejtékezés
- Hasmenés
- Fejfájás
- Étvágycsökkenés
- Bőrviszketés (pruritusz)
- Kiütés
- Izomgyengeség
- Péniszfájdalom, égő érzés a péniszen, prosztatagyulladás (prostatitisz), a prosztata nem daganatos eredetű megnagyobbodása (jóindulatú prosztata-hiperplázia), égő érzés a szeméremtesten és a hüvelyen
- Kiszáradás
- Hányás
- Influenzaszerű betegség
- Baktériumok tünetekkel nem járó jelenléte a vizeletben (tünetmentes bakteriuria) és pozitív vizelet-baktériumteszt (bakteriuria)
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység), szokatlanul nagy méretű vörösvérsejtekkel járó alacsony vörösvérsejtszám (makrociter anémia), emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett fehérvérsejtszám a vérben (leukocitózis), baktériumok a vérben (bakterémia)
- Szédülés
- Székrekedés
- Izomfájdalom/sajgó fájdalom (mialgia), hasi fájdalom, alhasi fájdalom, a szeméremcsont fölötti fájdalom (szuprapubikus fájdalom)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- A szervezet egészét érintő fertőzés (vérmérgezés, szepszis)

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 embert érinthetnek)

- A vesék szűrőfunkciójának (glomerulusfiltrációs ráta) csökkenése
- Kóros vizelet-laborlelet
- A salakanyagok emelkedett szintje a vérben (emelkedett vérkarbamidszint)
- Gyakori vizelés (poliuria)
- Szokatlan váladék ürülése a péniszből (péniszváladékozás)
- Ízületi fájdalom (arthritisz)
- A kezelés helyén jelentkező fájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ANKTIVA-t tárolni?

Az ANKTIVA-t a kórházban vagy a klinikán tárolják. Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ANKTIVA?

- A készítmény hatóanyaga a nogapendekin alfa inbakicept. 0,4 ml-es injekciós üvegenként 400 mikrogramm nogapendekin alfa inbakiceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dinátrium-foszfát, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid. Lásd „Az ANKTIVA káliumot és nátriumot tartalmaz” a 2. pontban.

Milyen az ANKTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A készítmény tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.

A dobozban 1 darab egyadagos tartalmazó injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény beadása

Az ANKTIVA javasolt dózisa 400 mikrogramm, amelyet intravezikálisan, BCG-vel keverve kell alkalmazni. Az elkészített ANTIKVA + BCG keverék javasolt dózisa 50 ml, a hólyagba adagolva, katéteren keresztül. A beadás végeztével a katétert el kell távolítani. Az ANKTIVA és BCG kombinációjából álló keveréket 2 órán keresztül kell a hólyagban tartani, majd ki kell üríteni. Ha a beteg nem képes 2 órán keresztül a húgyhólyagban tartani a szuszpenziót, akkor szükség esetén korábban is engedni kell vizeletet üríteni. Ha a beteg 2 órán belül ürít vizeletet, az adagot akkor sem szabad megismételni.

A húgyhólyagban történő visszatartásra és a beteg beadás alatti testhelyzetére vonatkozó információkért lásd a BCG alkalmazási előírását.

Felbontás utáni stabilitás

Az ANKTIVA kémiai és fizikai stabilitása

- OncoTICE készítménnyel keverve 2 °C – 8 °C között, fénytől védve legfeljebb 2 órán át igazolt.
- BCG-medac készítménnyel keverve 2 °C – 8 °C között, fénytől védve legfeljebb 24 órán át igazolt.

Az ANKTIVA-t csak az OncoTICE és a BCG-medac készítménnyel keverve vizsgálták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás/elkészítés/hígítás során alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős.

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt mindig vizuálisan ellenőrizni kell, hogy tartalmazzanak-e részecskéket, illetve nincsenek-e elszíneződve, amennyiben ezt az oldat és a tartály lehetővé teszi. Ha az injekciós üveg látható részecskéket tartalmaz, akkor ki kell dobni.

Készítse el a BCG szuszpenziót az alkalmazott BCG készítmény gyártójának alkalmazási előírásában szereplő útmutatások szerint. Csak OncoTICE és BCG-medac használható.

Vegyen elő egy ANKTIVA injekciós üveget (ne rázza), pattintsa le a kupakot, és fertőtlenítse a dugót. Egy steril tűvel és egy (1–3 ml-es) fecskendővel szívjon fel 0,4 ml ANKTIVA-oldatot. A felszívott ANKTIVA-t tiszta technika alkalmazásával azonnal adja hozzá a BCG-szuszenziót tartalmazó nátrium-klorid-oldathoz, a BCG-szuszenzióhoz használt sóoldatos tartály típusának megfelelő csatlakozóelemek és/vagy (szükség esetén) szeptum segítségével. A szuszpenziót óvatosan keverje össze.

Az esetleg kicseppent ANKTIVA + BCG keverék körüli területet tuberkulocid fertőtlenítőszerrel átitatott papírtörülkövel kell lefedni, és legalább 10 percig hagyni hatni. A fel nem használt ANKTIVA + BCG keveréket, valamint minden olyan eszközt, anyagot és tárolóedényt, amely érintkezett vele, biológiai veszélyes hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni.

Az ANKTIVA + BCG keverékkel történő véletlen expozíció önmegfertőzés, nyílt seben keresztüli dermális érintkezés vagy az ANKTIVA + BCG keverék lenyelése útján fordulhat elő. Egészséges személyek esetében az ilyen expozíció várhatóan nem okoz jelentős egészségkárosodást. Ugyanakkor gyanított véletlen önmegfertőzés esetén javasolt a PPD-bőrteszt elvégzése az esemény időpontjában, majd hat héttel később a bőrtesztkonverzió kimutatása céljából.

A készítmény kezelése és beadása előtt elvégzendő óvintézkedések

A személyi védőfelszerelésre vonatkozó standard óvintézkedések megegyeznek a BCG-re vonatkozó előírásokkal. A BCG-re vonatkozó előírásokon túl az ANKTIVA kezelésekor további óvintézkedések betartása nem szükséges.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.