

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ANKTIVA 400 míkrogrömm þykkni fyrir þvagblöðrudreifu

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas (0,4 ml) inniheldur 400 míkrogrömm af nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept er klósamband sem samanstendur af tveimur nogapendekin alfa sem eru bundin við inbakicept og framleitt í frumulínu úr eggjastökkum kínerskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Þykkni fyrir þvagblöðrudreifu.

Nogapendekin alfa inbakicept er tær eða lítillega ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn með sýrustigið 7,4.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ANKTIVA í samsettri meðferð með Bacillus Calmette-Guérin (BCG) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva (NMIBC) og svarar ekki meðferð með BCG, ásamt staðbundnu krabbameini (CIS), með eða án totuæxla.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Innleiðslumeðferð

ANKTIVA er ráðlagt í skammtinum 400 míkrogrömm; gefið í þvagblöðru sem blanda með BCG, sem mælt er með í skammtinum 50 ml einu sinni í viku í 6 vikur. Gefa má aðra innleiðslulotu (endurinnleiðslu) ef leifar af CIS +/- Ta á háu stigi koma fram við fyrsta mat eftir innleiðslu (í viku 12) (sjá kafla 4.4 um hvort íhuga beri aftur blöðrunám hjá sjúklingum með leifar af sjúkdómi). Sjá upplýsingar um lyfhrif í kafla 5.1.

Viðhaldsmeðferð

Eftir BCG- og ANKTIVA- innleiðslumeðferð, hjá sjúklingum án sjúkdóms eða með Ta á lágu stigi, er mælt með áframhaldandi meðferð í skammtinum 400 míkrogrömm sem gefinn er innan þvagblöðru ásamt BCG, einu sinni í viku í 3 vikur samfleytt í mánuðum 4, 7, 10, 13 og 19 (samtals 15 skammtar).

Ef Ta á lágu stigi er til staðar þarf að fjarlægja þvagblöðruæxli með brotnámi um þvagrás (TURBT) fyrir ídreypingu. Hægt er að fresta meðferð um allt að 28 daga eftir TURBT-aðgerð ef þörf krefur. Hjá

sjúklingum með áframhaldandi fulla svörun, eins og hún er skilgreind út frá neikvæðum niðurstöðum úr blöðruspeglun [með TURBT/vefjasýnum eftir því sem við á] og þvagfrumurannsóknunum í mánuði 25 og síðar, má gefa viðhalds ídreypingar með ANKTIVA og BCG einu sinni í viku í 3 vikur samfleytt í mánuðum 25, 31 og 37, að hámarki 9 ídreypingar til viðbótar. Mat á ástandi æxlis skal fara fram á 3 mánaða fresti í allt að 24 mánuði. Mat á áframhaldandi svörun eftir 24. mánuð er í samræmi við staðlaðar reglur á viðkomandi stað.

Ráðlögð meðferðarlengd er þar til sjúkdómurinn verður varanlegur eftir síðustu innleiðslulotu (fyrstu innleiðslu eða, ef gefin, endurinnleiðslu), sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju eða versnar (nýtt staðbundið krabbamein og/eða einhver T1-sjúkdómur eða hærri), óásættanlegar eiturverkanir koma fram eða hámarksmeðferðarlengd sem er 37 mánuðir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum.

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

Börn

Notkun ANKTIVA á ekki við hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 18 ára við ábendingunni krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva (NMIBC) og svarar ekki meðferð með BCG, ásamt staðbundnu krabbameini (CIS), með eða án totuæxla.

Lyfjagjöf

Til notkunar í þvagblöðru.

Má ekki hrista.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf í þvagblöðru.

ANKTIVA er gefið í þvagblöðru með BCG, í gegnum þvaglegg og inn í þvagblöðruna. Tengið þvaglegg beint við dreifuflátið eða notið 50 ml sprautu sem er tengd við nál/tengi af viðeigandi stærð, dragið upp 50 ml af ANKTIVA með BCG-blöndu og tengið við þvaglegg. Dreypið blöndunni í gegnum þvaglegginn og inn í þvagblöðruna.

Þegar ídreypingu er lokið er þvagleggurinn fjarlægður. ANKTIVA ásamt BCG-blöndunni er haldið í þvagblöðrunni í 2 klukkustundir og síðan skolað út með þvagi. Sjúklingar sem ekki geta haldið dreifunni í blöðrunni í 2 klukkustundir mega hafa þvaglát fyrir, ef nauðsyn krefur. Ekki skal endurtaka skammtinn ef sjúklingurinn hefur þvaglát áður en 2 klukkustundir eru liðnar.

Sjá upplýsingar um varðveislu í þvagblöðru og stöðu sjúklings meðan á ídreypingu í þvagblöðru stendur í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir BCG.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eingöngu til notkunar í þvagblöðru. EKKI má gefa ANKTIVA undir húð, í bláæð eða í vöðva.

Alvarlegar altækar BCG-sýkingar/viðbrögð

Hafa skal í huga möguleikann á alvarlegum altækum BCG-sýkingum og nauðsyn berklameðferðar áður en BCG-meðferðin er innleidd. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tiltekið BCG sem er notað.

Hætta á að þvagblöðrukrabbamein þróist yfir í að vera ífarandi í vöðva og með meinvörpum samhliða seinkuðu blöðrunámi

Seinkun á blöðrunámi hjá sjúklingum með krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva sem svarar ekki meðferð með BCG, ásamt staðbundnu krabbameini með eða án totuæxla, eftir meðferð með ANKTIVA samhliða BCG gæti leitt til þróunar á þvagblöðrukrabbameini sem er ífarandi í vöðva eða með meinvörpum.

Af 100 matshæfum sjúklingum með staðbundið krabbamein sem svöruðu ekki BCG-meðferð og fengu meðferð með ANKTIVA í samsettri meðferð með BCG í QUILT-3.032 fengu 10% (n = 10; 95% CI: 4,9–17,6%) vöðvaífarandi (T2 eða hærra) krabbamein í þvagblöðru, þar af átta 2 tilvik sér stað á meðferðartímabilinu. Af þessum 10 sjúklingum náðu 3 fullri svörun áður en sjúkdómurinn versnaði (meðferðartímabil 16,1–108,0 vikur) meðan 7 höfðu ekki náð fullri svörun (meðferðartímabil 5,3–24,1 vika). Fjórir af þessum 7 þátttakendum án fullrar svörunar fengu aðra innleiðslumeðferð (endurinnleiðsla). Fjórir sjúklingar voru skilgreindir með versnandi sjúkdóm þegar blöðrunám fór fram. Miðgildi tíma frá ákvörðun á viðvarandi eða endurteknu staðbundnu krabbameini fram að versnun yfir í vöðvaífarandi sjúkdóm var 224 dagar (á bilinu: 0–854). Meðal allra þátttakenda í QUILT-3.032 rannsókninni með allt að 63,5 mánaða eftirfylgni fengu 5% þátttakenda sjúkdóm með meinvörpum eftir 24 mánuði (enginn eftir 12 mánuði). Þróun yfir í sjúkdóm sem var ífarandi í vöðva eða með meinvörpum átti sér stað hjá fimm af sjötíu (5/70) sjúklingum sem ekki fengu endurinnleiðslu, og hjá fimm af þrjátíu (5/30) sjúklingum sem fengu aðra innleiðslulotu (endurinnleiðslu).

Hjá sjúklingum sem fengu endurinnleiðslu (n = 30, 30%) var hlutfall fullrar svörunar 50% (95% CI: 31,3; 68,7) og svörunarlengd (DoR) var 12,0 mánuðir (95% CI: 3,9; 21,5). Í undirhópi sjúklinga sem ekki þurftu endurinnleiðslu (n = 70) var tíðni fullrar svörunar 80% (95% CI: 68,7; 88,6) og svörunarlengdin 28,7 mánuðir (95% CI: 20,7; náðist ekki).

Ef sjúklingar með staðbundið krabbamein, sem uppfylla lækisfræðileg skilyrði fyrir blöðrunám hafa ekki náð fullri svörun (engin sjúkdómseinkenni eða Ta á lágu stigi) við meðferð eftir innleiðslulotu ANKTIVA í samsettri meðferð með BCG við 12 vikna matið skal íhuga blöðrunám sem valkost við endurinnleiðslu (sjá kafla 4.2). Hættan á að fá þvagblöðrukrabbamein sem er ífarandi í vöðva eða með meinvörpum eykst því lengur sem brotnámi þvagblöðru er seinkað, þegar um er að ræða viðvarandi staðbundið krabbamein.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur hefur verið gefinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun meðferðar á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir hjá dýrum með ANKTIVA; þó hafa músalíkön fyrir þungun leitt í ljós að IL-15-ferli eykur fjölda náttúrulegra drápsfrumna í legi, þar sem framleiðsla interferón-gamma (IFN- γ) fer fram. Þetta raskar þoli móður gagnvart fóstroinu og leiðir til aukningar á missi fósturvísa/fóstra (sjá kafla 5.3). Þessar niðurstöður benda til hugsanlegrar áhættu. Meðferð er hvorki ráðlögð á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota öruggar getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á barn á brjósti vegna þess að nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar (sjá kafla 5.2) eftir gjöf í þvagblöðru (undir magngreiningarmörkum). Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) finnist í brjóstamjólk eða um áhrif þess á brjóstmykinga eða mjólkurframleiðslu. Konur með barn á brjósti mega fá meðferðina.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif meðferðar á frjósemi. Ekki er búist við neinum áhrifum á frjósemi þar sem altæk útsetning fyrir nogapendekin alfa inbakicept eftir gjöf í þvagblöðru er undir magngreiningarmörkum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Meðferð hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar úr QUILT-3.032 voru: þvaglátstregða (35%), blóð í þvagi (35%), óeðlilega tíð þvaglát (32%), þvagfærasýking (24%), bráð þvaglátsþörf (22%), þreyta (20%), kuldaþrollur (13%), stoðkerfisverkir (11%) og sótthiti (10%). Tíðni aukaverkana sem fram kemur er kannski ekki að fullu rakin til lyfsins eingöngu en getur innihaldið einkenni frá undirliggjandi sjúkdómi eða frá öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða.

Fleiri en einn sjúklingur fékk eftirfarandi ≥ 3 . stigs aukaverkanir: Þvagfærasýkingu (4 sjúklingar, 2%), blóðsýking (2 sjúklingar, 1%), sýklasótt (2 sjúklingar, 1%), blóð í þvagi (5 sjúklingar, 3%), stoðkerfisverki (2 sjúklingar, 1%) og vöðvaverki (2 sjúklingar, 1%).

Fleiri en einn sjúklingur fékk eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir: Þvagfærasýkingu (3 sjúklingar, 2%), blóðsýking (2 sjúklingar, 1%), blóð í þvagi (5 sjúklingar, 3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir í klínískri rannsókn (n=180) þar sem ANKTIVA í samsettri meðferð með BCG var gefið þátttakendum (á aldrinum 46 til 93 ára).

Tíðni aukaverkana var ákvörðuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni.

Tafla 1: Aukaverkanir af ANKTIVA í samsettri meðferð með BCG

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Þvagfærasýking
	Algengar	Blöðrubólga, Bakteríumiga ^a , Blóðsýking, Sýklasótt
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi ^b , Hvítfrumnafjölgun, Eitlastækkun
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst, Vessaburrð
Taugakerfi	Algengar	Sundl, Höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, Ógleði, Kviðverkur ^c , Hægðatregða, Uppköst
Húð og undirhúð	Algengar	Nætursviti, Kláði, Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkur ^d
	Algengar	Vöðvaverkir ^e , Liðverkur, Vöðvaslappleiki
	Sjaldgæfar	Liðbólga
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Blóðmiga ^f , Þvaglátstregða, Óeðlilega tíð þvaglát, Bráð þvaglátsþörf
	Algengar	Blöðrukrampi, Blöðrubólga án sýkingar, Næturmiga, Þvagleki, Verkur í þvagvegi ^g , Þvagteppa, Verkur í þvagblöðru ^h , Bráður þvagleki, Einkenni frá neðri hluta þvagfæra, Þvagtregða, Minnkað þvagflæði,

		Hvítfrumnamiga ⁱ
	Sjaldgæfar	Óeðlilegt þvag, Ofsamiga, Minnkaður gaukulsíunarhraði, Hækkun á þvagefni í blóði
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Verkur í kynfærum ^j , Blöðruhálskirtilsbólga, Góðkynja stækkun blöðruhálskirtils
	Sjaldgæfar	Útferð úr getnaðarlim
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, Hrollur, Sótthiti
	Algengar	Inflúensulík einkenni, Brjóstverkur
	Sjaldgæfar	Verkur á ísetningarstað
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkuð gildi kreatínins í blóði, Krabbameinsfrumur í þvagi
^a felur í sér bakteríumigu, einkennalaus bakteríumigu og jákvætt bakteríupróf ^b felur í sér blóðleysi og risarauðkornablóðleysi ^c felur í sér kviðverki, verki í neðri hluta kviðarhols og verk ofan klyfta ^d felur í sér stoðkerfisverki, bakverki, verki í síðu og verki í útlimum ^e felur í sér vöðvaverki og verki ^f felur í sér blóðmigu, blæðandi blöðrubólgu og blóð í þvagi ^g felur í sér verki í þvagfærum og óþægindi í þvagfærum ^h felur í sér verki í þvagblöðru, óþægindi í þvagblöðru og ertingu í þvagblöðru ⁱ felur í sér hvítfrumnamigu og hvít blóðkorn í þvagi ^j felur í sér sársauka í getnaðarlim, sviðatilfinningu í getnaðarlim, sviðatilfinningu í sköpum og leggöngum		

Ónæmistengdar aukaverkanir

Þar sem nogapendekin alfa inbakicept virkjar ónæmiskerfið er ekki hægt að útiloka ónæmistengdar eiturverkanir, þó að altæk útsetning eftir gjöf í þvagblöðru sé undir magngreiningarmörkum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin gögn benda til þess að ofskömmtnun geti leitt til annarra einkenna en þeirra aukaverkana sem lýst er. Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með teiknum og einkennum um aukaverkanir hjá sjúklingnum og grípa til viðeigandi einkennameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Interleukín, ATC-flokkur: L03AC03

Verkunarháttur

Nogapendekin alfa inbakicept er IL-15-viðtakaörvi. IL-15 gefur merki í gegnum misleitan þríliða viðtaka (e. heterotrimeric receptor) sem samanstendur af sameiginlegri gammakeðju (γ c) undireiningu, betakeðju (β c) undireiningu og IL-15-sértækri alfa undireiningu, IL-15-viðtaka α . IL-15 er ummyndað af IL-15-viðtakanum α í sameiginlega IL-2/IL-15-viðtakann (β c og γ c) á yfirborði CD4+ og CD8+ T-frumna og NK-frumna.

Binding nogapendekin alfa inbakicept við viðtaka þess leiðir til fjölgunar og virkjunar NK, CD4+, CD8+ og T-minnisfrumna án fjölgunar ónæmisbælandi Treg-frumna.

Lyfhrif

Ónæmingargeta

Í QUILT-2.005 mynduðu 5% þátttakenda mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð í fasa 2b. Í QUILT-3.032 mynduðu 3% þátttakenda mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð.

Engar vísbendingar komu fram um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi. Hins vegar eru gögn takmörkuð.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun meðferðarinnar var metin í QUILT-3.032, eins arms, opinni, fjölsetra rannsókn hjá 100 fullorðnum sem voru með krabbamein í þvagblöðru sem var ekki ífarandi í vöðva (NMIBC), í mikilli áhættu og svöruðu ekki meðferð með BCG, ásamt staðbundnu krabbameini (CIS), með eða án totuæxla Ta/T1 eftir brotnám um þvagrás.

Krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva, í mikilli áhættu og svarar ekki meðferð með BCG, ásamt staðbundnu krabbameini (NMIBC CIS), var skilgreint sem viðvarandi eða endurtekið staðbundið krabbamein eitt sér eða með Ta/T1-sjúkdómi innan 12 mánaða frá því að fullnægjandi BCG-meðferð lauk. Fullnægjandi BCG-meðferð var skilgreind sem gjöf að minnsta kosti 5 af 6 skömmtum í upphaflegri innleiðslulotu ásamt annaðhvort 2 af 3 skömmtum í viðhaldsmeðferð eða að minnsta kosti 2 af 6 skömmtum í annarri innleiðslulotu. Áður en meðferð hófst höfðu allir sjúklingar með Ta- eða T1-sjúkdóm gengist undir brotnám á þvagblöðruæxli um þvagrás (TURBT) til að fjarlægja öll skurðtæk mein. Leyfilegt var að beita blossa- eða vefjabrennslu á leifar staðbundins krabbameins sem ekki var hægt að fjarlægja að fullu. Í rannsókninni voru sjúklingar með sögu um eða merki um vöðvaífarandi (þ.e. T2, T3, T4), staðbundið langt gengið þvagblöðrukrabbamein, með meinvörpum og/eða utan þvagblöðru (þ.e. í þvagrás, þvagleiðara eða nýrnaskjóðu) útilokaðir og einnig ónæmisbældir sjúklingar sem voru í áframhaldandi langvinnri altækri sterameðferð (> 10 mg af prednisóni til inntöku daglega eða jafngildi þess).

Sjúklingar fengu 400 míkrogrömm af ANKTIVA ásamt BCG vikulega í 6 vikur samfleytt á innleiðslumeðferðartímabilinu og síðan einu sinni í viku á 3 vikna fresti eftir 4, 7, 10, 13 og 19 mánuði (samtals 15 skammtar), þar sem um var að ræða sjúklinga með engan Ta-sjúkdóm eða Ta-sjúkdóm á lágu stigi. Þegar Ta-sjúkdómur á lágu stigi var til staðar var gerð krafa um TURBT-aðgerð fyrir ídreypingu. Heimilt var að fresta meðferð í allt að 28 daga eftir TURBT-aðgerð/vefjasýni ef þörf krafði. Sjúklingar með viðvarandi staðbundið krabbamein eða Ta-sjúkdóm á háu stigi eftir 3 mánuði gátu fengið aðra innleiðslulotu. Sjúklingar með áframhaldandi fulla svörun, eins og hún er skilgreind út frá neikvæðum niðurstöðum úr blöðruspeglun (með TURBT/vefjasýnum eftir því sem við á) og þvagfrumurannsóknum í mánuði 25, voru gjaldgengir til að fá viðbótar ídreypingar einu sinni í viku á 3 vikna fresti eftir 25, 31 og 37 mánuði, að hámarki 9 viðbótar ídreypingar. Mat á ástandi æxlis fór fram á 3 mánaða fresti í allt að tvö ár. Mat á áframhaldandi svörun eftir 24. mánuð var í samræmi við staðlaðar reglur á viðkomandi stað. Taka þurfti vefjasýni af handahófi eða með blöðruspeglun á fyrstu 6 mánuðunum eftir að meðferð hófst til að staðfesta fulla svörun.

Helsti mælikvarði verkunar var full svörun (CR) á hverjum tíma samkvæmt staðbundinni meinafræðilegri yfirferð og lengd svörunar. Full svörun var skilgreind sem:

- Neikvæð niðurstaða úr blöðruspeglun og neikvæðar (þ.m.t. afbrigðilegar) frumur í þvagi; eða
- Jákvæð niðurstaða úr blöðruspeglun með staðfestu góðkynja vefjasýni eða NMIBC-krabbameini með lágu Ta-stigi og neikvæðum frumurannsóknum; eða
- Neikvæð niðurstaða úr blöðruspeglun með illkynja frumumyndunum í þvagi ef bæði eftirfarandi skilyrði eru uppfyllt: i) krabbamein finnst í efri hluta þvagrásar eða blöðruhálskirtilshluta þvagrásar og ii) slembisýni úr þvagblöðru eru neikvæð.
- Heimsókn þar sem neikvæð niðurstaða úr blöðruspeglun með einni eða fleiri samfelldum týndum, grunsamlegum eða illkynja frumumyndunum í þvagi og síðari frumumyndun í þvagi er neikvæð eða afbrigðileg og eðlileg blöðruspeglun (eða neikvætt vefjasýni ef blöðruspeglun er grunsamleg eða óeðlileg) telst full svörun.

Miðgildi aldurs sjúklinga var 73 ár (á bilinu 50–91 ár); 87% voru karlkyns; kynþættir voru hvítir (90%), svartir (7%), asískir (1%), amerískir indíánar eða frumbyggjar Alaska (1%) eða óþekktir (1%); og sjúklingar voru með ECOG-færnistuðulinn 0 (83%) eða 1 (17%) í upphafi. Upplýsingum um reykingar var ekki safnað í QUILT-3.032. Af heildarfjölda sjúklinga í klínískum rannsóknum með ANKTIVA við NMIBC-krabbameini sem svaraði ekki BCG-meðferð voru 84% 65 ára eða eldri og 40% voru 75 ára eða eldri.

Einkenni æxlis við upphaf rannsóknarinnar voru staðbundið krabbamein án Ta/T1-totuæxla (74%), staðbundið krabbamein með Ta-totuæxlum (17%) eða staðbundið krabbamein með T1 +/- Ta-totuæxlum (9%). Staða NMIBC-sjúkdóms með mikilli áhættu við upphafsgildi var 44% með þrálátan sjúkdóm og 56% með endurtekinn sjúkdóm. Miðgildi fjölda fyrri BCG-skammta var 12 skammtar (á bilinu: 5–48 skammtar); 13% fengu hlutaskammt á undan BCG. Myndeining blöðruspeglunar í upphafi var aðeins hvítt ljós (63%), hvítt og blátt ljós (28%), mjótt band (6%) og óþekkt (3%).

Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 25,68 mánuðir. Virkniniðurstöður eru teknar saman í töflu 2. Þrjátíu prósent (n = 30) sjúklinga fengu aðra innleiðslulotu.

Tafla 2: Niðurstöður verkunar í QUILT-3.032

	ANKTIVA ásamt BCG (n=100)
Tíðni fullrar svörunar (95% öryggisbil)	71% (61, 80)
Miðgildi tímalengdar fyrir fulla svörun (DoR) (n=71)	26,6 mánuðir (13,0; 49,9)
Bil í mánuðum ^a	0,0; 54+ mánuðir
Tíðni fullrar svörunar hjá svarendum eftir 12 og 24 mánuði	
% (n) með fulla svörun eftir 12 mánuði	66% (47/71)
% (n) með fulla svörun eftir 24 mánuði	42% (30/71)

+ Gefur til kynna áframhaldandi svörun

a Byggt á 71 sjúklingi sem náði fullri svörun hvenær sem er; endurspeglar tímabil frá tímapunktinum þegar fullri svörun var náð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ANKTIVA hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í þvagblöðru. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Altæk útsetning fyrir nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) var minni en 100 pg/ml eftir samþykktan ráðlagðan skammt hjá öllum sjúklingum. Þetta var undir neðri magngreiningarmörkum hjá öllum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturveikunum við gjöf í bláæð eða undir húð, þar sem altæk klínísk útsetning fyrir nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) eftir gjöf innan þvagblöðru er óveruleg.

Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir hjá dýrum með ANKTIVA. Talið er að IL-15-ferlið eigi þátt í að viðhalda þoli fyrir fósturun á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að önnur boðleið IL-15 fjölgi náttúrulegum drápsfrumum í legi í músalíkönunum fyrir þungun. Þetta myndar interferón-gamma (IFN- γ) sem raskar þoli móður gagnvart fósturun og sýnt hefur verið fram á að það leiði til aukinna tilfella fósturvísis-/fósturláta.

Ekki hafa verið gerðar frjósemisrannsóknir hjá dýrum með nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). Í 13 vikna og 1 mánaða eiturveikanarannsóknum með endurteknum skömmtum hjá rottum og öpum, í þessari röð, voru engin merkjanleg áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra. Hins vegar voru aparnir ekki kynþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat
Kalíumtvívetnisfosfat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki ANKTIVA-blöndu með:

- Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun OncoTICE í allt að 2 klukkustundir við 2 °C til 8 °C þegar það er varið gegn ljósi.
- Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun BCG-medac í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C þegar það er varið gegn ljósi.

ANKTIVA hefur aðeins verið rannsakað með OncoTICE og BCG-medac.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef bóluefnið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,4 ml lausn í hettuglasi úr gleri með tappa (klóróbútýlgúmmí með Flurotec B2-40 húðun) og álinnsigli sem inniheldur gult plastsmellulok úr pólýprópýleni.

Pakkningastærð: 1 stakskammta hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir gjöf skal skoða stungulyf með tilliti til agna og upplitunar, í hvert sinn sem lausnin og ílátin leyfa. Farga skal hettuglasinu ef einhverjar agnir koma í ljós.

Útbúið BCG-dreifuna í samræmi við leiðbeiningar framleiðandans í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tiltekið BCG sem verið er að nota. Eingöngu má nota OncoTICE og BCG-medac.

Takið fram ANKTIVA-hettuglas (má ekki hrista), fjarlægið smellulokið og sótthreinsið tappann. Dragið upp 0,4 ml af ANKTIVA með sæfðri nál og sprautu (1–3 ml). Með hreinu verklagi skal bæta ANKTIVA strax við natríumklóríðlausnina sem inniheldur BCG-dreifuna með því að nota viðeigandi tengi og/eða skilrúm (eftir þörfum), eftir því hvaða saltlausnarílát er notað fyrir BCG-dreifuna. Blandið dreifuna varlega.

Hreinsa skal ANKTIVA BCG-blöndu sem hellist niður með því að hylja svæðið með pappírspurrkum sem hafa verið lagðar í bleyti með berkladrepandi sótthreinsiefni í að minnsta kosti 10 mínútur. Ónotað ANKTIVA með BCG og allur búnaður, birgðir og ílát sem komast í snertingu við það skal meðhöndla og farga sem hættulegum lífsýnaúrgangi.

Útsetning fyrir ANKTIVA BCG-blöndu fyrir slysi getur átt sér stað við sjálfssmitun, snertingu við húð í gegnum opið sár eða við inntöku ANKTIVA með BCG. Útsetning ætti ekki að valda verulegum neikvæðum heilsufarsáhrifum hjá heilbrigðum einstaklingum. Ef grunur leikur á að sjálfssmitun fyrir slysi hafi átt sér stað er hins vegar ráðlagt að framkvæma PPD-húðpróf þegar slysið á sér stað og sex vikum síðar til að greina breytingar á húðprófum.

Varúðarráðstafanir sem þarfað gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Staðlaðar varúðarráðstafanir varðandi persónuhlífar eru þær sömu og fyrir BCG. Ekki er þörf á frekari varúðarráðstöfunum fyrir ANKTIVA til viðbótar við varúðarráðstafanirnar fyrir BCG.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2002/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
United States of America

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi nogapendekin alfa inbakicept í samsettri meðferð með Bacillus Calmette-Guérin (BCG) hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva og svarar ekki meðferð með BCG (NMIBC) ásamt staðbundnu krabbameini (CIS) með eða án totuæxla, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður yfirstandandi QUILT-2.005 opnu fasa 2b rannsóknarinnar til að meta verkun og öryggi BCG sem gefið er í þvagblöðru í samsettri meðferð með nogapendekin alfa inbakicept samanborið við BCG eingöngu hjá sjúklingum með NMIBC sem ekki hafa áður fengið BCG.	30. júní 2027
Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi nogapendekin alfa inbakicept í samsettri meðferð með Bacillus Calmette-Guérin (BCG) hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í þvagblöðru sem er ekki ífarandi í vöðva og svarar ekki meðferð með BCG (NMIBC) ásamt staðbundnu krabbameini (CIS) með eða án totuæxla, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður, þar með talið 5 ára eftirfylgnitímabili, hjá sjúklingum í yfirstandandi QUILT-3.032 opnu einarma fasa II/III rannsókninni.	31. desember 2029

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

ANKTIVA 400 míkrogrömm þykkni fyrir þvagblöðrudreifu
nogapendekin alfa inbakicept

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas (0,4 ml) inniheldur 400 míkrogrömm af nogapendekin alfa inbakicept.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Tvínatriumfosfat, kalíumtvívetnisfosfat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þykkni fyrir þvagblöðrudreifu
1 stakskammta hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í þvagblöðru.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþol blandaðs lyfs.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2002/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ANKTIVA 400 míkróg þykkni fyrir þvagblöðrudreifun
nogapendekin alfa inbakicept
Til notkunar í þvagblöðru.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,4 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ANKTIVA 400 míkrogrömm þykkni fyrir þvagblöðrudreifunogapendekin alfa inbakicept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ANKTIVA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ANKTIVA
3. Hvernig gefa á ANKTIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ANKTIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ANKTIVA og við hverju það er notað

ANKTIVA inniheldur virka efnið nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla tegund krabbameins í þvagblöðru sem dreifist ekki út fyrir þvagblöðruna. Það er notað hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað meðferð með Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA er notað með BCG og bæði lyfin eru gefin í gegnum þvagrásina inn í þvagblöðruna. Nánari upplýsingar um BCG eru í fylgiseðli með BCG-lyfinu sem þú færð.

Hvernig ANKTIVA virkar

Virka innihaldsefnið í ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, verkar með því að bindast próteini í ónæmiskerfinu sem kallast interleukín-15 (IL-15) viðtaki. Þetta virkjar frumur í ónæmiskerfinu sem beinast að og eyða krabbameinsfrumum.

2. Áður en byrjað er að nota ANKTIVA

Ekki má nota ANKTIVA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nogapendekin alfa inbakicept eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta er á að krabbameinið versni ef skurðaðgerð til að fjarlægja alla þvagblöðruna eða hluta hennar er seinkað eftir meðferð með lyfinu.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ANKTIVA hjá börnum. Ekki ætti að gefa þér þetta lyf ef þú ert yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða ANKTIVA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og getnaðarvarnir

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Meðferð með ANKTIVA er ekki ráðlögð á meðgöngu. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið geti skaðað fóstrið.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota ANKTIVA.

Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ANKTIVA stendur og í eina viku eftir að þú færð síðasta skammtinn. Læknirinn mun gefa þér ráðleggingar um viðeigandi getnaðarvarnir.

Akstur og notkun véla

Meðferð með ANKTIVA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

ANKTIVA inniheldur kalíum og natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á ANKTIVA

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður gefur þér ANKTIVA.

Ráðlagður skammtur af ANKTIVA er 400 míkrogrömm. Lyfið er gefið ásamt BCG.

Lyfjagjöf

Ekki má drekka neinn vökva í 4 klukkustundir áður en þér er gefið lyfið. ANKTIVA er gefið með BCG sem ídreyping í þvagblöðru, sem þýðir að fljótandi lyf er gefið beint inn í þvagblöðruna í gegnum granna, sveigjanlega slöngu (þvaglegg) sem er stungið inn í þvagrásina (pípuna sem þvagið fer í gegnum á leið sinni úr þvagblöðrunni og líkamanum). Eftir að ANKTIVA og BCG hafa borist í þvagblöðruna er þvagleggurinn fjarlægður úr þvagrásinni.

Þú skalt bíða í 2 klst. eftir að þér er gefið lyfið áður en þú tæmir þvagblöðruna (þ.e. áður en þú pissar). Ef þú getur ekki haldið blöndunni í tvær klukkustundir verður þér leyft að tæma þvagblöðruna fyrr, án þess að þurfa að endurtaka skammtinn.

Tímalengd meðferðar

Innleiðslumeðferð

- Þú færð einn skammt af ANKTIVA með BCG einu sinni í viku í 6 vikur. Þetta kallast innleiðslumeðferð.

Ef fyrsta lota innleiðslumeðferðarinnar virkar ekki að fullu eftir 3 mánuði gætir þú fengið aðra meðferðarlotu (kallast endurinnleiðsla) af ANKTIVA með BCG einu sinni í viku í 6 vikur í viðbót.

Viðhaldsmeðferð

- Ef innleiðslumeðferð bar árangur færðu einn skammt af ANKTIVA með BCG einu sinni í viku í 3 vikur í mánuðum 4, 7, 10, 13 og 19. Samtals verða þetta allt að 15 viðhaldsskammtar.
- Ef engin merki eru um krabbamein eftir 25 mánuði eða síðar gætir þú fengið ANKTIVA ásamt BCG einu sinni í viku í 3 vikur í mánuðum 25, 31 og 37. Gefa má að hámarki 9 viðbótarskammta. Svörun æxlisins við meðferðinni verður metin að minnsta kosti á 3 mánaða fresti í allt að 24 mánuði.
- Læknirinn gæti ráðlagt að hætta notkun ANKTIVA með BCG við eftirfarandi aðstæður:
 - o ef sjúkdómurinn er enn til staðar eftir endurinnleiðslu,
 - o ef sjúkdómurinn kemur aftur eða versnar,
 - o ef þú finnur fyrir alvarlegum aukaverkunum, eða
 - o ef þú hefur verið í meðferðinni í 37 mánuði.

Ef hætt er að nota ANKTIVA

Ekki skal hætta meðferð með lyfinu án þess að ráðfæra sig við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem fengu ANKTIVA ásamt BCG.

Erting í þvagblöðru (svo sem sviði eða óþægindi) getur komið fram meðan á meðferð stendur, meðan lyfið er í þvagblöðrunni eða eftir þvaglát. Þú gætir einnig tekið eftir blóði í þvagini í allt að 24 klukkustundir eftir meðferð. Þessi einkenni eru venjulega væg og tímabundin. **Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef einkennin eru alvarleg eða vara í langan tíma.**

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sársaukafull eða óþægileg þvaglát (þvaglátstregða)
- Tíð þvaglát í litlu magni (Óeðlilega tíð þvaglát)
- Blóð í þvagi (blóðmiga) og bólga í þvagblöðru ásamt blæðingu (blöðrubólga með blæðingum)
- Skyndileg og mikil þvaglátsþörf (bráð þvaglátsþörf)
- Þreyta
- Þvagfærasýking
- Hrollur
- Sótthiti
- Stoðkerfisverkur, bakverkur, verkur í síðu og verkur í handlegg eða fæti

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skyndilegur krampi í þvagblöðru, erfiðleikar við að tæma þvagblöðru (þvagteppa), þvaglátstregða, mikil þvaglát að nóttu til (næturmiga), einkenni frá neðri hluta þvagfæra, minnkað þvagflæði (lítill þvagstraumur), þvagleki, bólga í þvagblöðru (blöðrubólga), bólga í þvagblöðru sem ekki stafar af sýkingu (blöðrubólga án sýkingar), verkur í þvagfærum, óþægindi í þvagfærum, verkur í þvagblöðru, óþægindi í þvagblöðru, erting í þvagblöðru, brýn og stjórnláus þörf á að pissa (bráður þvagleki), hvít blóðkorn í þvagi (hvítfrumnamiga), krabbameinsfrumur í þvagi
- Mæði eða öndunarerfiðleikar, brjóstverkur
- Bólgnir eitlar (eitlastækkun)
- Ógleði
- Nætursviti
- Niðurgangur
- Höfuðverkur
- Minnkuð matarlyst
- Kláði í húð (kláði)

- Útbrot
- Vöðvaslappleiki
- Verkur í getnaðarlim, sviðatilfinning í getnaðarlim, bólga í blöðruhálskirtli (blöðruhálskirtilsbólga), stækkun blöðruhálskirtils sem er ekki illkynja (góðkynja stækkun blöðruhálskirtils), sviðatilfinning í sköpum og leggöngum
- Vessaþurrð
- Uppköst
- Inflúensulík einkenni
- Bakteríur í þvagi án einkenna (einkennalaus bakteríumiga) og bakteríupróf jákvæð í þvagi (bakteríumiga),
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), fækkun rauðra blóðkorna af völdum óvenju stórra rauðra blóðkorna (risarauðkornablóðleysi), hækkun kreatíníns sem kemur fram í blóðprufu, fjölgun hvítra blóðkorna í blóði (hvítfrumnafjölgun), bakteríur í blóði (blóðsýking)
- Sundl
- Hægðatregða
- Verkir/eysli og verkir í vöðva (vöðvaverkir), kviðverkir, verkir neðarlega í kviðarholi og verkir rétt fyrir ofan lífbein (verkur ofan klyfta)
- Liðverkir
- Sýking sem dreifist um allan líkamann (sýklasótt)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Minnkuð síunargeta í nýrum (minnkaður gauksúunarahraði)
- Óeðlilegt þvag
- Aukin þéttni úrgangsefna í blóði (hækkun gildi þvagefna í blóði)
- Tíð þvaglát (ofsamiga)
- Óvenjulegur vökvi frá getnaðarlim (útferð úr getnaðarlim)
- Verkir í liðum (liðbólga)
- Eysli á meðferðarsvæðinu (verkur á ísetningarstað)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ANKTIVA

ANKTIVA verður geymt á sjúkrahúsinu eða læknaöfunni. Geymið í kæli (2 °C-8 °C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ANKTIVA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nogapendekin alfa inbakicept. Eitt hettuglas með 0,4 ml inniheldur 400 míkrogrömm af nogapendekin alfa inbakicept.
- Önnur innihaldsefni eru tvínatriumfosfat, kalíumtvívetnisfosfat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð. Sjá kafla 2 „ANKTIVA inniheldur kalíum og natríum“.

Lýsing á útliti ANKTIVA og pakkningastærðir

Lyfið er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn.

Lyfið er fáanlegt í öskju sem inniheldur 1 stakskammta hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:Lyfið gefið

ANKTIVA er ráðlagt í skammtinum 400 míkrogrömm; gefið í þvagblöðru sem blanda með BCG, sem mælt er með í skammtinum 50 ml og gefið í gegnum þvaglegg. Þegar ídreypingu er lokið er þvagleggurinn fjarlægður. ANKTIVA ásamt BCG-blöndunni er haldið í þvagblöðrunni í 2 klukkustundir og síðan skolað út með þvagi. Sjúklingar sem ekki geta haldið dreifunni í blöðrunni í 2 klukkustundir mega hafa þvaglát fyrir, ef nauðsyn krefur. Ekki skal endurtaka skammtinn ef sjúklingurinn hefur þvaglát áður en 2 klukkustundir eru liðnar.

Sjá upplýsingar um varðveislu í þvagblöðru og stöðu sjúklings meðan á ídreypingu í þvagblöðru stendur í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir BCG.

Stöðugleiki við notkun

Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki ANKTIVA-blöndu með:

- Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun OncoTICE í allt að 2 klukkustundir við 2 °C til 8 °C þegar það er varið gegn ljósi.
- Sýnt hefur verið fram á stöðugleika við notkun BCG-medac í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C þegar það er varið gegn ljósi.

ANKTIVA hefur aðeins verið rannsakað með OncoTICE og BCG-medac.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef bóluefnið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir gjöf skal skoða stungulyf með tilliti til agna og upplitunar, í hvert sinn sem lausnin og ílátin leyfa. Farga skal hettuglasinu ef einhverjar agnir koma í ljós.

Útbúið BCG-dreifu í samræmi við leiðbeiningar framleiðandans í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tiltekið BCG sem verið er að nota. Eingöngu má nota OncoTICE og BCG-medac.

Takið fram ANKTIVA-hettuglas (má ekki hrista), fjarlægið smellulokið og sótthreinsið tappann. Dragið upp 0,4 ml af ANKTIVA með sæfðri nál og sprautu (1–3 ml). Með hreinu verklagi skal bæta ANKTIVA strax við natríumklóríðlausnina sem inniheldur BCG-dreifuna með því að nota viðeigandi tengi og/eða skilrúm (eftir þörfum), eftir því hvaða saltlausnarílát er notað fyrir BCG-dreifuna. Blandið dreifuna varlega.

Hreinsa skal ANKTIVA BCG-blöndu sem hellist niður með því að hylja svæðið með pappírspurrkum sem hafa verið lagðar í bleyti með berkladrepandi sótthreinsiefni í að minnsta kosti 10 mínútur. Ónotað ANKTIVA með BCG og allur búnaður, birgðir og ílát sem komast í snertingu við það skal meðhöndla og farga sem hættulegum lífsýnaúrgangi.

Útsetning fyrir ANKTIVA BCG-blöndu fyrir slyzni getur átt sér stað við sjálfssmitun, snertingu við húð í gegnum opið sár eða við inntöku ANKTIVA með BCG. Útsetning ætti ekki að valda verulegum neikvæðum heilsufarsáhrifum hjá heilbrigðum einstaklingum. Ef grunur leikur á að sjálfssmitun fyrir slyzni hafi átt sér stað er hins vegar ráðlagt að framkvæma PPD-húðpróf þegar slysið á sér stað og sex vikum síðar til að greina breytingar á húðprófum.

Varúðarráðstafanir sem þarfað gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Staðlaðar varúðarráðstafanir varðandi persónuhlífar eru þær sömu og fyrir BCG. Ekki er þörf á frekari varúðarráðstöfunum fyrir ANKTIVA til viðbótar við varúðarráðstafanirnar fyrir BCG.

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKAÐSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).