

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANKTIVA 400 microgrammi concentrato per sospensione endovescicale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino (0,4 mL) contiene 400 microgrammi di nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept è un complesso composto da due nogapendekin alfa legati a inbakicept, prodotto nella linea cellulare dell'ovaio di criceto cinese (CHO-K1) mediante tecnologia ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per sospensione endovescicale.

Nogapendekin alfa inbakicept è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ANKTIVA in associazione al bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro alla vescica non muscolo-invasivo (NMIBC), con carcinoma *in situ* (CIS) non reattivo a BCG con o senza tumori papillari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Terapia di induzione

ANKTIVA è raccomandato a una dose di 400 microgrammi; somministrato per via endovescicale miscelato con BCG, è raccomandato a una dose di 50 mL una volta alla settimana per 6 settimane. Un secondo ciclo di induzione (reinduzione) può essere somministrato in caso di CIS +/- Ta di alto grado residui alla prima valutazione dopo l'induzione (alla settimana 12) (vedere paragrafo 4.4 riguardante la riconsiderazione della cistectomia nei pazienti con malattia residua). Per le proprietà farmacodinamiche vedere paragrafo 5.1.

Terapia di mantenimento

Dopo la terapia di induzione con BCG e ANKTIVA, nei pazienti con assenza di malattia o Ta di basso grado, si raccomanda di continuare il trattamento a una dose di 400 microgrammi somministrata per via endovescicale con BCG una volta alla settimana per 3 settimane consecutive ai mesi 4, 7, 10, 13 e 19 (per un totale di 15 dosi).

La presenza di un Ta di basso grado necessiterà di un intervento per la resezione transuretrale di tumore della vescica (TURBT) prima dell'instillazione. Se necessario, il trattamento può essere posticipato fino a 28 giorni dopo l'intervento di TURBT. Nei pazienti che presentano una risposta completa continua, come definita dai risultati negativi della cistoscopia [con TURBT/biopsie come applicabile] e citologia urinaria al mese 25 e successivi, le instillazioni con ANKTIVA e BCG possono essere somministrate una volta alla settimana per 3 settimane consecutive ai mesi 25, 31 e 37 fino a un massimo di 9 instillazioni aggiuntive. La valutazione dello stato del tumore deve essere effettuata ogni 3 mesi fino a un massimo di 24 mesi. La valutazione di risposta continua oltre al mese 24 viene effettuata secondo i protocolli locali in vigore.

La durata del trattamento raccomandata è fino alla persistenza della malattia dopo il secondo ciclo di induzione (iniziale o, se somministrata, la seconda induzione), recidiva o progressione di malattia (nuovo CIS e/o qualsiasi tumore di stadio T1 o superiore), tossicità inaccettabile o durata massima del trattamento di 37 mesi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nella popolazione anziana.

Compromissione epatica e/o renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica e/o renale.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ANKTIVA nella popolazione pediatrica nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni per l'indicazione di NMIBC con CIS non reattivo a BCG con o senza tumori papillari.

Modo di somministrazione

Per uso endovesicale.

Non agitare.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione endovesicale, vedere paragrafo 6.6.

ANKTIVA viene somministrato per via endovesicale con BCG nella vescica tramite catetere. Collegare un catetere direttamente al contenitore della sospensione oppure utilizzando una siringa da 50 mL collegata a un ago/connettore di dimensioni appropriate, prelevare 50 mL della miscela di ANKTIVA con BCG e fissarla a un catetere urinario. Instillare la miscela nella vescica attraverso il catetere urinario.

Rimuovere il catetere dopo aver completato l'instillazione. La miscela di ANKTIVA in associazione a BCG viene trattenuta nella vescica per 2 ore e quindi eliminata. Se necessario, si deve consentire ai pazienti che non sono in grado di trattenere la sospensione per 2 ore, di urinare prima che sia trascorso questo periodo di tempo. La dose non deve essere ripetuta se il paziente urina prima di 2 ore.

Per le informazioni sulla ritenzione nella vescica e il posizionamento del paziente durante l'instillazione nella vescica, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per BCG.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Solo per uso endovesicale. ANKTIVA non deve essere somministrato per via sottocutanea, endovenosa o intramuscolare.

Infezioni/reazioni sistemiche gravi al BCG

Prima di iniziare la terapia con BCG, si devono prendere in considerazione la possibilità di infezioni sistemiche severe da BCG e la necessità di terapia antitubercolare. Per lo specifico BCG utilizzato vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Rischio di progressione al cancro alla vescica muscolo-invasivo e metastatico con cistectomia ritardata

Il ritardo della cistectomia in pazienti affetti da NMIBC con CIS non reattivo a BCG con presenza o assenza di tumori papillari trattati con ANKTIVA in associazione a BCG potrebbe portare allo sviluppo di cancro alla vescica muscolo-invasivo o metastatico.

Dei 100 pazienti valutabili con CIS non reattivo a BCG trattati con ANKTIVA in associazione a BCG nello studio QUILT-3.032, il 10% (n = 10; IC al 95% 4,9-17,6%), ha mostrato una progressione al cancro alla vescica muscolo-invasivo (T2 o superiore), compresi 2 casi manifestatisi durante il periodo di trattamento. Di questi 10 pazienti, 3 hanno raggiunto la risposta completa (CR) prima della progressione (periodo di trattamento 16,1-108,0 settimane), mentre 7 non hanno raggiunto la CR (periodo di trattamento 5,3-24,1 settimane). Quattro di questi 7 soggetti senza CR hanno ricevuto una seconda induzione (reinduzione). Quattro pazienti hanno manifestato una progressione determinata al momento della cistectomia. Il tempo mediano tra la determinazione di CIS persistente o recidivante e la progressione alla malattia muscolo-invasiva è stato di 224 giorni (intervallo: 0-854). Tra tutti i partecipanti allo studio QUILT-3.032 con un follow-up fino a 63,5 mesi, il 5% dei partecipanti ha sviluppato malattia metastatica entro 24 mesi (nessuno a 12 mesi). La progressione alla malattia muscolo-invasiva o metastatica si è manifestata in cinque su settanta (5/70) pazienti che non erano stati reindotti e in cinque su trenta (5/30) pazienti che avevano ricevuto un secondo ciclo di induzione(reinduzione).

Nei pazienti che avevano ricevuto reinduzione (n = 30, 30%) il tasso di CR è stato pari al 50% (IC al 95%: 31,3, 68,7) e la durata della risposta completa (DoR) è stata di 12,0 mesi (IC al 95%: 3,9, 21,5). Nel sottogruppo di pazienti in cui non è stata necessaria la reinduzione (n = 70), il tasso di CR è stato pari all'80% (IC al 95%: 68,7, 88,6) e la DoR è stata di 28,7 mesi (IC al 95%: 20,7, non raggiunta).

Se i pazienti con CIS che dal punto di vista medico sono candidati alla cistectomia non hanno raggiunto una CR (assenza di malattia o Ta di basso grado) al trattamento dopo un ciclo di induzione di ANKTIVA in associazione a BCG alla valutazione a 12 settimane, la cistectomia deve essere riconsiderata come alternativa alla reinduzione (vedere paragrafo 4.2). Il rischio di sviluppare cancro alla vescica muscolo-invasivo o metastatico aumenta quanto più si ritarda la cistectomia in presenza di CIS persistente.

Eccipienti

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 1 settimana dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso del trattamento in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati effettuati studi di riproduzione sugli animali con ANKTIVA; tuttavia, in modelli murini di gravidanza, la via di IL-15 aumenta i linfociti killer naturali uterini, producendo di conseguenza interferone-gamma (INF- γ). Ciò compromette la tolleranza materna al feto e provoca un aumento della perdita embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano un rischio potenziale. Il trattamento non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non si prevede che nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2) a nogapendekin alfa inbakicept di donne che allattano a seguito di somministrazione endovescicale è trascurabile (al di sotto del limite di quantificazione). I dati relativi alla presenza di nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) nel latte materno o agli effetti sul lattante o sulla produzione del latte non esistono. Il trattamento può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono dati clinici relativi agli effetti del trattamento sulla fertilità. Non si prevede che possano manifestarsi effetti sulla fertilità, dal momento che l'esposizione sistemica a nogapendekin alfa inbakicept a seguito di somministrazione endovescicale è al di sotto del limite di quantificazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il trattamento non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaci più comuni derivate dallo studio QUILT-3.032 sono state: disuria (35%), ematuria (35%), pollachiuria (32%), infezione delle vie urinarie (24%), urgenza della minzione (22%), stanchezza (20%), brividi (13%), dolore muscoloscheletrico (11%) e piressia (10%). Le frequenze delle reazioni avverse da farmaci presentate potrebbero non essere completamente attribuibili al farmaco in sé, ma potrebbero contenere contributi derivanti dalla malattia sottesa o da altri farmaci utilizzati in associazione.

Più di un paziente ha manifestato le seguenti reazioni avverse di grado ≥ 3 ; infezione delle vie urinarie (4 pazienti, 2%), batteriemia (2 pazienti, 1%), sepsi (2 pazienti, 1%), ematuria (5 pazienti, 3%), dolore muscoloscheletrico (2 pazienti, 1%) e mialgia (2 pazienti, 1%).

Più di un paziente ha manifestato le seguenti reazioni avverse gravi; infezione delle vie urinarie (3 pazienti, 2%), batteriemia (2 pazienti, 1%), ematuria (5 pazienti, 3%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate in uno studio clinico (n = 180) in cui ANKTIVA in associazione a BCG è stato somministrato a soggetti (età compresa tra 46 e 93 anni).

La frequenza delle reazioni avverse è stata determinata in base ai seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaci sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e in ordine di frequenza.

Tabella 1: Reazioni avverse con ANKTIVA in associazione a BCG

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie urinarie
	Comune	Cistite, Batteriuria ^a , Batteriemia, Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia ^b , Leucocitosi, Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto, Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, Nausea, Dolore addominale ^c , Stipsi, Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sudorazioni notturne, Prurito, Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico ^d
	Comune	Mialgia ^e , Artralgia, Debolezza muscolare
	Non comune	Artrite
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria ^f , Disuria, Pollachiuria, Urgenza della minzione
	Comune	Spasmo vescicale, Cistite non infettiva, Nicturia, Incontinenza urinaria, Dolore delle vie urinarie ^g , Ritenzione di urina,

		Dolore vescicale ^h , Incontinenza da urgenza, Sintomi del tratto urinario inferiore, Esitazione minzionale, Flusso urinario diminuito, Leucocituria ⁱ
	Non comune	Alterazione dell'urina, Poliuria, Velocità di filtrazione glomerulare ridotta, Urea ematica aumentata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Dolore genitale ^j , Prostatite, Iperplasia prostatica benigna
	Non comune	Secrezione del pene
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza, Brividi, Piressia
	Comune	Malattia simil-influenzale, Dolore toracico
	Non comune	Dolore in sede di instillazione
Esami diagnostici	Comune	Creatinina ematica aumentata, Cellule cancerogene nelle urine presenti
^a comprende batteriuria, batteriuria asintomatica e ricerca di batteri positiva ^b comprende anemia e anemia macrocitica ^c comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore sovrapubico ^d comprende dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale, dolore al fianco e dolore a un arto ^e comprende mialgia e dolore ^f comprende ematuria, cistite emorragica e sangue nell'urina presente ^g comprende dolore delle vie urinarie e fastidio alle vie urinarie ^h comprende dolore vescicale, fastidio alla vescica e irritazione vescicale ⁱ comprende leucocituria e globuli bianchi nelle urine ^j comprende dolore al pene, sensazione di bruciore al pene, sensazione di bruciore vulvovaginale		

Eventi avversi immuno-correlati

Considerato il meccanismo di attivazione immunitaria di nogapendekin alfa inbakicept, non si possono escludere tossicità immuno-correlate, sebbene l'esposizione sistemica a seguito di somministrazione endovescicale sia al di sotto del limite di quantificazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati che indichino che un sovradosaggio possa causare altri sintomi oltre agli effetti indesiderati descritti. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere instaurato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Interleuchine, Codice ATC: L03AC03

Meccanismo d'azione

Nogapendekin alfa inbakicept è un agonista del recettore IL-15. I segnali di IL-15 vengono trasmessi tramite un recettore eterotrimerico composto dalla subunità della catena gamma comune (γc), dalla subunità della catena beta (βc) e dalla subunità alfa specifica di IL-15, il recettore α di IL-15. IL-15 è transpresentata dal recettore α di IL-15 al recettore condiviso IL-2/IL-15 (βc e γc) sulla superficie dei linfociti T CD4+ e CD8+ e dei linfociti NK.

Il legame di nogapendekin alfa inbakicept al suo recettore determina la proliferazione e l'attivazione dei linfociti NK, CD4+, CD8+ e T della memoria senza proliferazione dei linfociti Treg immunosoppressivi.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità

Nello studio QUILT-2.005 di fase 2b, il 5% dei soggetti ha manifestato anticorpi antifarmaco emergenti dal trattamento. Nello studio QUILT-3.032, il 3% dei soggetti ha manifestato anticorpi antifarmaco emergenti dal trattamento.

Non sono state osservate evidenze dell'impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza. I dati sono tuttavia limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia del trattamento è stata valutata in QUILT-3.032, uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto condotto su 100 adulti con NMIBC con CIS ad alto rischio, non reattivo a BCG con o senza malattia papillare Ta/T1 dopo resezione transuretrale.

NMIBC con CIS ad alto rischio, non reattivo a BCG è stato definito come CIS persistente o recidivante da solo o con malattia Ta/T1 entro 12 mesi dal completamento di una terapia con BCG adeguata. Una terapia con BCG adeguata è stata definita come la somministrazione di almeno 5 dosi su 6 di un ciclo di induzione iniziale più almeno 2 dosi su 3 di terapia di mantenimento o almeno 2 dosi su 6 di un secondo ciclo di induzione. Prima del trattamento, tutti i pazienti con malattia Ta o T1 erano stati sottoposti a resezione transuretrale del tumore della vescica (TURBT) per asportare tutta la malattia resecabile. È stato consentito il CIS residuo non suscettibile di resezione completa, folgorazione o cauterizzazione. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi o evidenza di cancro alla vescica muscolo-invasivo (ad esempio, T2, T3, T4), localmente avanzato, metastatico e/o extravesicale (ad esempio uretra, uretere o pelvi renale) e pazienti immunocompromessi in terapia steroidea sistemica cronica in corso (> 10 mg di prednisone orale al giorno o equivalente).

I pazienti hanno ricevuto 400 microgrammi di ANKTIVA con BCG settimanalmente per 6 settimane consecutive durante il periodo di trattamento di induzione e, successivamente, una volta alla settimana ogni 3 settimane a 4, 7, 10, 13 e 19 mesi (per un totale di 15 dosi) nei pazienti con assenza di malattia o Ta di basso grado. La presenza di malattia Ta di basso grado ha richiesto un intervento di TURBT prima dell'instillazione. Se necessario, è stato permesso un ritardo nel trattamento fino a 28 giorni dopo l'intervento di TURBT. I pazienti con CIS persistente o malattia Ta di alto grado a 3 mesi erano eleggibili a ricevere un secondo ciclo di induzione. Nei pazienti con CR continua, come definita dai risultati negativi di cistoscopia (con TURBT/biopsie come applicabile) e citologia urinaria a 25 mesi erano eleggibili a ricevere instillazioni aggiuntive una volta alla settimana ogni 3 settimane consecutive ai mesi 25, 31 e 37 fino a un massimo di 9 instillazioni aggiuntive. La valutazione dello

stato del tumore è stata effettuata ogni 3 mesi fino a un massimo di due anni. La valutazione di risposta continua oltre al mese 24 è stata effettuata conformemente ai protocolli locali in vigore. Per confermare la CR è stato necessario eseguire biopsie casuali o dirette da cistoscopia entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento.

La principale misura dell'esito di efficacia è stata la risposta completa (CR) in qualsiasi momento in base a revisione patologica locale e durata della risposta. La CR è stata definita come:

- Cistoscopia negativa e citologia urinaria negativa (compresa atipica) o
- Cistoscopia positiva con NMIBC benigno confermato da biopsia o di stadio Ta di basso grado e citologia negativa o
- Cistoscopia negativa con citologia urinaria maligna, se entrambi i seguenti criteri sono soddisfatti: i) il cancro viene rilevato nel tratto superiore o nell'uretra prostatica e ii) le biopsie casuali della vescica sono negative.
- È considerata una risposta completa quando una visita conferma una cistoscopia negativa con una o più citologie urinarie consecutive mancanti, sospette o maligne, e la successiva citologia urinaria è negativa o atipica e una cistoscopia normale (o una biopsia negativa se la cistoscopia è sospetta o anomala).

L'età mediana dei pazienti era 73 anni (intervallo, 50-91 anni); l'87% era di sesso maschile; la razza era bianca (90%), nera (7%), asiatica (1%), nativa americana o nativa dell'Alaska (1%) o non nota (1%) e i pazienti presentavano un Performance status secondo ECOG di 0 (83%) o 1 (17%). Nello studio QUILT-3.032 non è stato raccolto lo stato di fumatore. Del numero totale di pazienti partecipanti agli studi clinici di ANKTIVA per NMIBC non reattivo al BCG, l'84% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 40% aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Le caratteristiche del tumore al momento dell'ammissione nello studio erano CIS senza malattia papillare Ta/T1 (74%), CIS con malattia papillare Ta (17%) o CIS con malattia papillare T1 con o senza Ta (9%). Al basale, lo stato della malattia NMIBC ad alto rischio era 44% refrattario e 56% recidivante. Il numero mediano di dosi di BCG ricevute in precedenza era di 12 dosi (intervallo: 5-48 dosi); il 13% aveva ricevuto precedenti dosi parziali di BCG. La modalità di imaging cistoscopico al basale era solo luce bianca (63%), luce bianca e blu (28%), banda stretta (6%) e non nota (3%).

La durata mediana del follow-up era 25,68 mesi. I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 2. Il trenta per cento (n = 30) di pazienti ha ricevuto un secondo ciclo di induzione.

Tabella 2: Risultati di efficacia nello studio QUILT-3.032

	ANKTIVA con BCG (n = 100)
Tasso di risposta completa (IC al 95%)	71% (61, 80)
Durata della risposta completa (DoR) mediana (n = 71)	26,6 mesi (13,0, 49,9)
Intervallo in mesi ^a	0,0, 54+ mesi
Tasso di CR dei responder a 12 e 24 mesi	
% (n) con CR a 12 mesi	66% (47/71)
% (n) con CR a 24 mesi	42% (30/71)

+Denota risposta continua

a Basato su 71 pazienti che hanno raggiunto una risposta completa in qualsiasi momento; riflette il periodo dal momento in cui è stata raggiunta la risposta completa.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ANKTIVA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del cancro alla vescica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”.

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica di nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) è stata inferiore a 100 pg/mL seguendo la dose raccomandata approvata in tutti i pazienti. In tutti i pazienti questo valore era al di sotto del limite inferiore di quantificazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità mediante somministrazione endovenosa o sottocutanea, poiché l'esposizione sistemica clinica a nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) a seguito di somministrazione endovescicale è trascurabile.

Non sono stati effettuati studi di riproduzione sugli animali con ANKTIVA. Si ritiene che il pathway di IL-15 sia coinvolto nel mantenimento della tolleranza al feto durante la gravidanza. In modelli murini di gravidanza, è stato dimostrato che il meccanismo di segnalazione secondaria di IL-15 aumenta i linfociti killer naturali uterini. Ciò produce interferone-gamma (IFN- γ) che compromette la tolleranza materna al feto e ha dimostrato di provocare un aumento della perdita embrio-fetale.

Non sono stati effettuati studi di fertilità sugli animali con nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). In uno studio di tossicità a dosi ripetute su ratti e scimmie, rispettivamente di 13 settimane e di 1 mese, non sono stati osservati effetti notevoli sugli organi riproduttivi di maschi e femmine. Tuttavia, le scimmie non erano sessualmente mature.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato

Potassio diidrogeno fosfato

Cloruro di sodio

Acqua per soluzioni iniettabili

Acido cloridrico (per regolazione del pH)

Idrossido di sodio (per regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso della miscela di ANKTIVA con:

- OncoTICE è stata dimostrata per un periodo fino a 2 ore a 2 °C-8 °C, protetta dalla luce.
- BCG-medac è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, protetta dalla luce.

ANKTIVA è stato studiato solo con OncoTICE e BCG-medac.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,4 mL di soluzione in flaconcino di vetro con un tappo di siero (elastomero di clorobutile con rivestimento di Flurotec B2-40) e un sigillo in lega di alluminio contenente una capsula di chiusura a strappo gialla in plastica propilene.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e colore anormale, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. Smaltire il flaconcino se si osservano particelle visibili.

Preparare la sospensione di BCG secondo le istruzioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per il BCG specifico utilizzato. Si devono utilizzare solo OncoTICE e BCG-medac.

Prendere un flaconcino di ANKTIVA (non agitare), rimuovere la capsula di chiusura a strappo e disinfettare il tappo. Aspirare 0,4 mL di ANKTIVA utilizzando un ago e una siringa sterili (1-3 mL). Adottando una tecnica pulita, aggiungere immediatamente ANKTIVA alla soluzione di cloruro di sodio contenente la sospensione di BCG mediante connettori e/o setto appropriati (come necessario), a seconda del contenitore di soluzione fisiologica utilizzato per la sospensione di BCG. Miscelare delicatamente la soluzione.

Qualsiasi quantità di miscela di ANKTIVA BCG eventualmente versata deve essere pulita coprendo l'area per almeno 10 minuti con salviette di carta imbevute di disinfettante tubercolicida. ANKTIVA con BCG non utilizzato e tutti gli accessori, forniture e contenitori a contatto con la miscela devono essere manipolati e smaltiti come materiali biologicamente pericolosi.

L'esposizione accidentale alla miscela ANKTIVA BCG può verificarsi tramite autoinoculazione, esposizione dermica attraverso una ferita aperta o ingestione di ANKTIVA con BCG. L'esposizione non dovrebbe avere effetti avversi significativi sulla salute di soggetti sani. Tuttavia, in caso di sospetta autoinoculazione accidentale, si consiglia di effettuare il test cutaneo PPD al momento dell'incidente e dopo sei settimane, per rilevare la conversione del test cutaneo.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del medicinale

Le precauzioni standard dei dispositivi di protezione individuale sono le stesse del BCG. Non sono necessarie precauzioni aggiuntive per ANKTIVA oltre a quelle richieste per BCG.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2002/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali:
<https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di nogapendekin alfa inbakicept in associazione al bacillo di Calmette-Guérin (BCG) per il trattamento di pazienti adulti con cancro alla vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) non reattivo a BCG con carcinoma <i>in situ</i> (CIS) con presenza o assenza di tumori papillari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio QUILT-2.005 di fase 2b, randomizzato, in aperto, in corso di svolgimento, per valutare l'efficacia e la sicurezza di BCG intravesicale in associazione a nogapendekin alfa inbakicept rispetto al solo BCG nei pazienti con NMIBC naïve a BCG.	30 giugno 2027
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di nogapendekin alfa inbakicept in associazione al bacillo di Calmette-Guérin (BCG) per il trattamento di pazienti adulti con cancro alla vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) non reattivo a BCG con carcinoma <i>in situ</i> (CIS) con presenza o assenza di tumori papillari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali, compreso il periodo di 5 anni di follow-up, per i pazienti dello studio QUILT-3.032 di fase II/III, a braccio singolo, in aperto, in corso di svolgimento.	31 dicembre 2029

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA SULLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANKTIVA 400 microgrammi concentrato per sospensione endovescicale
nogapendekin alfa inbakicept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino (0,4 mL) contiene 400 microgrammi di nogapendekin alfa inbakicept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Disodio fosfato, potassio diidrogeno fosfato, cloruro di sodio, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per sospensione endovescicale
1 flaconcino monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovescicale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2002/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SUL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ANKTIVA 400 mcg concentrato per sospensione endovescicale
nogapendekin alfa inbakicept
Per uso endovescicale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ANKTIVA 400 microgrammi concentrato per sospensione endovescicale nogapendekin alfa inbakicept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ANKTIVA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere ANKTIVA
3. Come viene somministrato ANKTIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ANKTIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ANKTIVA e a cosa serve

ANKTIVA contiene il principio attivo nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA è utilizzato negli adulti per trattare un tipo di cancro alla vescica che non si è diffuso al di fuori della vescica. Viene utilizzato negli adulti che non hanno risposto al trattamento con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA viene utilizzato insieme a BCG ed entrambi vengono somministrati attraverso l'uretra nella vescica. Per maggiori informazioni su BCG, legga il foglio illustrativo per il medicinale BCG che le verrà somministrato.

Come agisce ANKTIVA

Il principio attivo di ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, agisce legandosi a una proteina del sistema immunitario nota come recettore dell'interleuchina-15 (IL-15). Ciò attiva le cellule del sistema immunitario che attaccano e distruggono le cellule del cancro.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere ANKTIVA

Non deve ricevere ANKTIVA

- se è allergico a nogapendekin alfa inbakicept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Rischio di peggioramento del cancro se l'intervento chirurgico per rimuovere tutta o parte della vescica viene ritardato dopo il trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di ANKTIVA nei bambini non sono state stabilite. Non deve ricevere questo medicinale se ha meno di 18 anni.

Altri medicinali e ANKTIVA

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il trattamento con ANKTIVA non è raccomandato durante la gravidanza. Questo perché non è noto se il medicinale possa essere pericoloso per il feto.

Allattamento

ANKTIVA può essere utilizzato durante l'allattamento.

Contraccezione

Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) efficace durante il trattamento con ANKTIVA e per una settimana dopo aver ricevuto l'ultima dose. Il medico le consiglierà i metodi contraccettivi più adatti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con ANKTIVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

ANKTIVA contiene potassio e sodio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato ANKTIVA

ANKTIVA viene somministrato da un operatore sanitario qualificato.

La dose raccomandata di ANKTIVA è di 400 microgrammi. Questo medicinale viene somministrato insieme a BCG.

Somministrazione

Prima della somministrazione, non assuma liquidi nelle 4 ore precedenti alla somministrazione del trattamento. ANKTIVA viene somministrato con BCG come instillazione endovesicale, cioè un medicinale liquido somministrato direttamente nella vescica attraverso un tubicino sottile, flessibile (catetere) inserito nell'uretra (il canale attraverso il quale l'urina fuoriesce dal corpo dalla vescica). Dopo la somministrazione di ANKTIVA e BCG nella vescica, il catetere viene rimosso dall'uretra.

Prima di svuotare la vescica (ossia di urinare), deve aspettare 2 ore dalla somministrazione di questo medicinale. Se non è in grado di trattenere la miscela per due ore, potrà svuotare la vescica prima senza dover ripetere la dose.

Durata del trattamento

Terapia di induzione

- Riceverà una dose di ANKTIVA con BCG una volta alla settimana per 6 settimane. Ciò è noto come terapia di induzione.

Se il primo ciclo di terapia di induzione non è completamente efficace dopo 3 mesi, potrà ricevere un secondo ciclo (chiamato reinduzione) di ANKTIVA con BCG una volta alla settimana per altre 6 settimane.

Terapia di mantenimento

- Se la terapia di induzione ha avuto successo, riceverà una dose di ANKTIVA con BCG una volta alla settimana per 3 settimane ai mesi 4, 7, 10, 13 e 19. Ciò equivale a 15 dosi di mantenimento.
- Se non si rilevano segni di cancro al mese 25 o mesi successivi, potrà ricevere una dose di ANKTIVA con BCG una volta alla settimana per 3 settimane ai mesi 25, 31 e 37. Possono essere somministrate al massimo 9 dosi aggiuntive. La risposta del tumore al trattamento sarà valutata almeno ogni 3 mesi fino a 24 mesi.
- Il medico può raccomandare di interrompere ANKTIVA con BCG nelle seguenti situazioni:
 - o se la malattia persiste dopo la terapia di reinduzione,
 - o se la malattia ritorna o peggiora,
 - o se lei manifesta effetti indesiderati gravi, o
 - o se è in trattamento da 37 mesi.

Se interrompe il trattamento con ANKTIVA

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto ANKTIVA insieme a BCG.

È possibile che si manifesti irritazione vescicale (come bruciore o fastidio) durante il trattamento, mentre il medicinale è nella vescica o dopo che ha urinato. È anche possibile che lei noti sangue nell'urina fino a 24 ore dopo il trattamento. Questi sintomi sono generalmente lievi e transitori.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se i sintomi sono severi o perdurano a lungo.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Minzione dolorosa o fastidiosa (disuria)
- Minzione frequente e in piccole quantità (pollachiuria)
- Sangue nelle urine (ematuria) e infiammazione della vescica con sanguinamento (cistite emorragica)
- Un improvviso e forte stimolo a urinare (urgenza della minzione)
- Stanchezza (affaticamento)
- Infezione delle vie urinarie
- Brividi
- Febbre (piressia)
- Dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale, dolore al fianco e dolore al braccio o alla gamba

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Compressione improvvisa della vescica (spasmo vescicale), difficoltà nello svuotamento della vescica (ritenzione urinaria), esitazione minzionale, minzione eccessiva durante la notte (nicturia), sintomi del tratto urinario inferiore, flusso urinario diminuito (scarso flusso urinario), incapacità di controllare la minzione (incontinenza urinaria), infiammazione della vescica (cistite), infiammazione della vescica non causata da infezione (cistite non infettiva), dolore delle vie urinarie, fastidio delle vie urinarie, dolore vescicale, fastidio alla vescica, irritazione vescicale, bisogno urgente e incontrollato di urinare (incontinenza da urgenza), globuli bianchi nelle urine (leucocituria), cellule tumorali nelle urine
- Fiato corto o respirazione difficoltosa (dispnea), dolore toracico
- Linfonodi gonfi (linfadenopatia)
- Nausea
- Sudorazioni notturne
- Diarrea
- Mal di testa
- Appetito ridotto
- Cute pruriginosa (prurito)
- Eruzione cutanea
- Debolezza muscolare
- Dolore al pene, sensazione di bruciore al pene, infiammazione della prostata (prostatite), ingrossamento della prostata non canceroso (iperplasia prostatica benigna), sensazione di bruciore vulvovaginale
- Disidratazione
- Vomito
- Malattia simil-influenzale
- Batteri nelle urine senza sintomi (batteriuria asintomatica) e ricerca di batteri positiva nelle urine (batteriuria)
- Basso numero di globuli rossi (anemia), basso numero di globuli rossi causato da globuli rossi insolitamente grandi (anemia macrocitica), aumento della creatinina osservato negli esami del sangue, aumento dei globuli bianchi nel sangue (leucocitosi), batteri nel sangue (batteriemia)
- Capogiro
- Stipsi
- Dolore muscolare/indolenzimento e dolore (mialgia), dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore appena sopra l'osso pubico (dolore sovrapubico)
- Dolore articolare (artralgia)
- Infezione in tutto il corpo (sepsi)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Riduzione della filtrazione renale (velocità di filtrazione glomerulare ridotta)
- Alterazione dell'urina
- Aumento dei livelli delle scorie nel sangue (urea ematica aumentata)
- Minzione frequente (poliuria)
- Liquido insolito dal pene (secrezione del pene)
- Dolore articolare (artrite)
- Dolore nella sede del trattamento (dolore in sede di instillazione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ANKTIVA

ANKTIVA può essere conservato in ospedale o in clinica. Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ANKTIVA

- Il principio attivo è nogapendekin alfa inbakicept. Un flaconcino da 0,4 mL contiene 400 microgrammi di nogapendekin alfa inbakicept.
- Gli altri componenti sono disodio fosfato, potassio diidrogeno fosfato, cloruro di sodio, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio. Vedere paragrafo 2 "ANKTIVA contiene potassio e sodio".

Descrizione dell'aspetto di ANKTIVA e contenuto della confezione

Questo medicinale è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

Il medicinale è disponibile in una scatola contenente 1 flaconcino monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrazione del medicinale

ANKTIVA è raccomandato a una dose di 400 microgrammi; somministrato per via endovesicale miscelato con BCG, è raccomandato a una dose di 50 mL nella vescica tramite un catetere. Rimuovere il catetere dopo aver completato l'instillazione. La miscela di ANKTIVA in associazione a BCG viene trattenuta nella vescica per 2 ore e quindi eliminata. Se necessario, si deve consentire ai pazienti che non sono in grado di trattenere la sospensione per 2 ore, di urinare prima che sia trascorso questo periodo di tempo. Non ripetere la dose se il paziente urina prima di 2 ore.

Per le informazioni sulla ritenzione nella vescica e il posizionamento del paziente durante l'instillazione nella vescica, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per BCG.

Stabilità in uso

La stabilità chimica e fisica in uso della miscela di ANKTIVA con:

- OncoTICE è stata dimostrata per un periodo fino a 2 ore a 2 °C-8 °C, protetta dalla luce.
- BCG-medac è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2 °C-8 °C, protetta dalla luce.

ANKTIVA è stato studiato solo con OncoTICE e BCG-medac.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e colore anormale, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. Smaltire il flaconcino se si osservano particelle visibili.

Preparare la sospensione di BCG secondo le istruzioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per il BCG specifico utilizzato. Si devono utilizzare solo OncoTICE e BCG-medac.

Prendere un flaconcino di ANKTIVA (non agitare), rimuovere la capsula di chiusura a strappo e disinfettare il tappo. Aspirare 0,4 mL di ANKTIVA utilizzando un ago e una siringa sterili (1-3 mL). Adottando una tecnica pulita, aggiungere immediatamente ANKTIVA alla soluzione di cloruro di sodio contenente la sospensione di BCG mediante connettori e/o setto appropriati (come necessario), a seconda del contenitore di soluzione fisiologica utilizzato per la sospensione di BCG. Miscelare delicatamente la soluzione.

Qualsiasi quantità di miscela di ANKTIVA BCG eventualmente versata deve essere pulita coprendo l'area per almeno 10 minuti con salviette di carta imbevute di disinfettante tuberculicida. ANKTIVA con BCG non utilizzato e tutti gli accessori, forniture e contenitori a contatto con la miscela devono essere manipolati e smaltiti come materiali biologicamente pericolosi.

L'esposizione accidentale alla miscela ANKTIVA BCG può verificarsi tramite autoinoculazione, esposizione dermica attraverso una ferita aperta o ingestione di ANKTIVA con BCG. L'esposizione non dovrebbe avere effetti avversi significativi sulla salute di soggetti sani. Tuttavia, in caso di sospetta autoinoculazione accidentale, si consiglia di effettuare il test cutaneo PPD al momento dell'incidente e dopo sei settimane, per rilevare la conversione del test cutaneo.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del medicinale

Le precauzioni standard dei dispositivi di protezione individuale sono le stesse del BCG. Non sono necessarie precauzioni aggiuntive per ANKTIVA oltre a quelle richieste per BCG.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).