

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ANKTIVA 400 mikrogramų koncentratas šlapimo pūslės suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone (0,4 ml) yra 400 mikrogramų nogapendekino alfa inbakicepto.

Nogapendekinas alfa inbakiceptas yra kompleksas, susidedantis iš dviejų nogapendekino alfa komponentų, susijungusių su inbakiceptu, pagamintas kininių žiurkėnukų kiaušidžių (CHO-K1) ląstelių kultūroje rekombinantinės technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas šlapimo pūslės suspensijai.

Nogapendekinas alfa inbakiceptas yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 7,4.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ANKTIVA kartu su *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) yra skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (angl. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) su karcinoma *in situ* (angl. *carcinoma in situ*, CIS) su papiliariniais navikais arba be jų, kurio gydymas BCG neveiksmingas, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Indukcinis gydymas

ANKTIVA rekomenduojama vartoti 400 mikrogramų doze, instiliuojant į šlapimo pūslę kartu su rekomenduojama BCG 50 ml doze kartą per savaitę 6 savaites. Antrasis indukcijos kursas (pakartotinė indukcija) gali būti skiriamas, jei po indukcijos (12 savaitę) pirmojo vertinimo metu nustatoma likusi CIS su aukštos stadijos Ta arba be jos (žr. 4.4 skyrių dėl cistektomijos persvarstymo pacientams, kuriems yra likusi liga). Apie farmakodinamines savybes žr. 5.1 skyriuje.

Palaikomasis gydymas

Po BCG ir ANKTIVA indukcinio gydymo pacientams, kuriems nėra ligos požymių arba yra žemos stadijos Ta, rekomenduojama tęsti gydymą 400 mikrogramų doze, instiliuojant į šlapimo pūslę kartu su BCG kartą per savaitę 3 savaites iš eilės 4, 7, 10, 13 ir 19 mėnesį (iš viso 15 dozių).

Esant žemos stadijos Ta, prieš instiliaciją reikės atlikti transuretrinę šlapimo pūslės naviko rezekciją (TŠPNR). Jei reikia, gydymas gali būti atidėtas iki 28 dienų po TŠPNR procedūros. Pacientams, kurie pasiekė išliekantį visišką atsaką, kaip nustatyta pagal neigiamus cistoskopijos (su TŠPNR / biopsijomis, jei taikoma) ir citologinio šlapimo tyrimo rezultatus 25 mėnesį ir vėliau, ANKTIVA ir BCG palaikomosios instiliacijos gali būti atliekamos kartą per savaitę 3 savaites iš eilės 25, 31 ir 37 mėnesiais, iš viso ne daugiau kaip 9 papildomus kartus. Naviko būklė turi būti vertinama kas 3 mėnesius iki 24 mėnesių. Vertinimas dėl išliekančio atsako po 24 mėnesių atliekamas pagal vietos bendruomenės standartus.

Gydymą rekomenduojama tęsti iki ligos išlikimo po paskutinio indukcijos ciklo (pradinės arba, jei buvo skirta, antrosios indukcijos), ligos atsinaujinimo ar progresavimo (nauja CIS ir (arba) bet kokia T1 ar aukštesnės stadijos liga), nepriimtino toksinio poveikio arba ne ilgiau kaip 37 mėnesius.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

ANKTIVA nėra skirtas naudoti vaikams nuo 0 iki mažiau nei 18 metų NMIBC su CIS su papiliariniais navikais arba be jų, kurio gydymas BCG neveiksmingas, indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti į šlapimo pūslę.

Nekratyti.

Vaistinio preparato skiedimo prieš instiliuojant į šlapimo pūslę instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

ANKTIVA kartu su BCG instiliuojamas į šlapimo pūslę per kateterį. Kateterį prijunkite tiesiai prie suspensijos talpyklės arba naudodami 50 ml švirkštą, prijungtą prie tinkamo dydžio adatos ar jungties, įtraukite 50 ml ANKTIVA ir BCG mišinio ir prijunkite prie šlapimo kateterio. Instiliuokite mišinį per šlapimo kateterį į šlapimo pūslę.

Baigę instiliaciją, ištraukite kateterį. ANKTIVA mišinys su BCG laikomas šlapimo pūslėje 2 valandas, o po to pašalinamas. Pacientams, kurie negali išlaikyti suspensijos 2 valandas, prireikus leidžiama ištuštinti šlapimo pūslę anksčiau. Jei pacientas ištuština šlapimo pūslę anksčiau nei po 2 valandų, dozės pakartotinai skirti negalima.

Informaciją apie išlaikymą šlapimo pūslėje ir paciento padėtį instiliacijos metu rasite BCG preparato charakteristikų santraukoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vartoti tik į šlapimo pūslę. ANKTIVA NEGALIMA leisti po oda, į veną ar į raumenis.

Sunkios sisteminės BCG infekcijos / reakcijos

Prieš inicijuojant BCG terapiją, reikėtų įvertinti sunkių sisteminių BCG infekcijų, dėl kurių gali prireikti tuberkuliozės gydymo, galimybę. Žr. vartojamo BCG preparato charakteristikų santrauką.

Progresavimo į raumenį infiltruojantį ir metastazinį šlapimo pūslės vėžį rizika dėl atidėtos cistektomijos

Atidėjus cistektomiją pacientams, sergantiems NMIBC su CIS, su papiliariniais navikais arba be jų, kurio gydymas BCG neveiksmingas, gydytiems ANKTIVA su BCG, gali išsivystyti raumenį infiltruojantis arba metastazinis šlapimo pūslės vėžys.

Iš 100 įvertinamų pacientų, sergančių CIS, kurios gydymas BCG neveiksmingas, gydytų ANKTIVA kartu su BCG tyrime QUILT-3.032, 10 % (n = 10; 95 % PI 4,9–17,6 %) liga progresavo į raumenį infiltruojantį šlapimo pūslės vėžį (T2 ar aukštesnės stadijos), įskaitant 2 atvejus, pasireiškusius gydymo laikotarpiu. Tarp šių 10 pacientų 3 pasiekė visišką atsaką (VA) prieš progresavimą (gydymo laikotarpis 16,1–108,0 sav.), o 7 nepasiekė VA (gydymo laikotarpis 5,3–24,1 sav.). Keturiems iš 7 tiriamųjų, nepasiekusių VA, taikyta antroji indukcija (pakartotinė indukcija). Keturiems pacientams progresavimas buvo nustatytas cistektomijos metu. Laiko nuo persistuojančios ar pasikartojančios CIS nustatymo iki progresavimo į raumenį infiltruojančią ligą mediana buvo 224 dienos (intervalas 0–854 dienos). Iš visų tyrimo QUILT-3.032 dalyvių, kurie buvo stebėti 63,5 mėn., metastazinė liga per 24 mėnesius išsivystė 5 % dalyvių (per 12 mėnesių – nė vienas). Progresavimas į raumenį infiltruojančią arba metastazinę ligą įvyko penkiems iš septyniasdešimties (5/70) pacientų, kuriems nebuvo pakartotinai taikytas indukcinis gydymas, ir penkiems iš trisdešimties (5/30) pacientų, kuriems buvo taikytas antras indukcinio gydymo kursas (pakartotinė indukcija). Pacientų, kuriems buvo taikyta pakartotinė indukcija (n = 30, 30 %), VA dažnis buvo 50 % (95 % PI: 31,3; 68,7), o visiško atsako trukmė (AT) buvo 12,0 mėn. (95 % PI: 3,9; 21,5). Pacientų, kuriems nereikėjo pakartotinės indukcijos (n = 70), pogrupyje VA dažnis buvo 80 % (95 % PI: 68,7; 88,6), o AT – 28,7 mėn. (95 % PI: 20,7; nepasiektas).

Jei CIS sergantys pacientai, kurie medicininio atžvilgiu yra tinkami cistektomijai, po ANKTIVA kartu su BCG indukcinio gydymo kurso 12 savaitės vertinimo metu nėra pasiekę VA (ligos nebuvimas arba žemos stadijos Ta), kaip pakartotinės indukcijos alternatyvą reikėtų iš naujo apsvarstyti cistektomijos galimybę (žr. 4.2 skyrių). Kuo ilgiau atidedama cistektomija esant persistuojančiai CIS, tuo didesnė raumenį infiltruojančio arba metastazinio šlapimo pūslės vėžio išsivystymo rizika.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 1 savaitę po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų dauginimosi tyrimų su ANKTIVA neatlikta. Tačiau pelių vaikingumo modeliuose IL-15 kelias padidina gimdos natūraliųjų ląstelių-žudikių, gaminančių interferoną gama (IFN- γ), skaičių. Tai sutrikdo motinos toleranciją vaisiui, dėl to padidėja embriono ir vaisiaus praradimo rizika (žr. 5.3 skyrių). Šie rezultatai rodo galimą riziką. Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė nogapendekino alfa inbakicepto (ANKTIVA) ekspozicija (žr. 5.2 skyrių) žindymams motinoms po instiliacijos į šlapimo pūslę yra nežymi (mažesnė už kiekybinio nustatymo ribą). Duomenų apie nogapendekino alfa inbakicepto (ANKTIVA) buvimą motinos piene, jo poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai nėra. Vaistinis preparatas gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie vaistinio preparato poveikį vaisingumui nėra. Poveikio vaisingumui nesitikima, kadangi sisteminė nogapendekino alfa inbakicepto ekspozicija po instiliacijos į šlapimo pūslę yra mažesnė už kiekybinio nustatymo ribą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vaistinis preparatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, registruotos tyrime QUILT-3.032, buvo: dizurija (35 %), hematurija (35 %), polakiurija (32 %), šlapimo takų infekcija (24 %), nenumaldomas noras šlapintis (22 %), nuovargis (20 %), šaltkrėtis (13 %), raumenų ir kaulų skausmas (11 %) ir karščiavimas (10 %). Pateikti vaistinio preparato nepageidaujamų reakcijų dažniai gali būti ne visiškai priskiriami vien vaistiniam preparatui, bet gali būti susiję su pagrindine liga ar kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais.

Daugiau nei vienam pacientui pasireiškė šios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos: šlapimo takų infekcija (4 pacientai, 2 %), bakteremija (2 pacientai, 1 %), sepsis (2 pacientai, 1 %), hematurija (5 pacientai, 3 %), raumenų ir kaulų skausmas (2 pacientai, 1 %) ir mialgija (2 pacientai, 1 %). Daugiau nei vienam pacientui pasireiškė šios sunkios nepageidaujamos reakcijos: šlapimo takų infekcija (3 pacientai, 2 %), bakteremija (2 pacientai, 1 %), hematurija (5 pacientai, 3 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiniame tyrime (n = 180), kurio metu tiriamiesiems (46–93 metų) buvo skiriamas ANKTIVA kartu su BCG.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo nustatytas pagal šiuos kriterijus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį.

1 lent. Nepageidaujamos reakcijos vartojant ANKTIVA su BCG

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Šlapimo takų infekcija
	Dažnas	Cistitas, bakteriurija ^a , bakteremija, sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija ^b , leukocitozė, limfadenopatija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas, dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Svaigulys, galvos skausmas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ^c , vidurių užkietėjimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Naktinis prakaitavimas, niežėjimas, bėrimas
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų ir kaulų skausmas ^d
	Dažnas	Mialgija ^e , artralgija, raumenų silpnumas
	Nedažnas	Artritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Hematurija ^f , dizurija, polakiurija, nenumaldomas noras šlapintis
	Dažnas	Šlapimo pūslės spazmas, neinfekcinis cistitas, naktinis šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, šlapimo takų skausmas ^g , šlapimo susilaikymas, šlapimo pūslės skausmas ^h , impulsinis šlapimo nelaikymas, apatinių šlapimo takų simptomai, apsunkinta šlapinimosi pradžia, susilpnėjęs šlapimo išsiskyrimas, leukociturija ⁱ
	Nedažnas	Šlapimo patologinis pakitimas, poliurija, sumažėjęs glomerulų filtravimo greitis,

		padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Lytinių organų skausmas ^j , prostatitas, gerybinė prostatos hiperplazija
	Nedažnas	Išskyros iš varpos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, šaltkrėtis, karščiavimas
	Dažnas	Gripą primenantis susirgimas, krūtinės skausmas
	Nedažnas	Skausmas instiliacijos vietoje
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, vėžio ląstelės šlapime
^a apima bakteriuriją, besimptomę bakteriuriją ir teigiamą bakterijų tyrimą ^b apima anemiją ir makrocitinę anemiją ^c apima pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą ir skausmą viršgakčio srityje ^d apima raumenų ir kaulų skausmą, nugaros skausmą, šono skausmą ir galūnių skausmą ^e apima mialgiją ir skausmą ^f apima hematuriją, hemoraginį cistitą ir kraują šlapime ^g apima šlapimo takų skausmą ir šlapimo takų diskomfortą ^h apima šlapimo pūslės skausmą, šlapimo pūslės diskomfortą ir šlapimo pūslės dirginimą ⁱ apima leukocituriją ir baltuosius kraujo kūnelius šlapime ^j apima varpos skausmą, varpos deginimo pojūtį, vulvos ir makšties deginimo pojūtį		

Su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai

Atsižvelgiant į imuninę sistemą aktyvinantį nogapendekino alfa inbakicepto poveikio mechanizmą, negalima atmesti imuninio toksinio poveikio, nors sisteminė ekspozicija po instiliacijos į šlapimo pūslę yra mažesnė už kiekybinio nustatymo ribą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra duomenų, rodančių, kad perdozavimas gali sukelti kitus simptomus, nei aprašytas nepageidaujamas poveikis. Perdozavus, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – interleukinai, ATC kodas – L03AC03

Veikimo mechanizmas

Nogapendekinas alfa inbakiceptas yra IL-15 receptorių agonistas. IL-15 perduoda signalus per heterotrimerinį receptorių, sudarytą iš bendrosios gama grandinės (γ c) subvieneto, beta grandinės (β c) subvieneto ir IL-15 specifinio alfa subvieneto – IL-15 receptoriaus α . IL-15 receptorių α transprezentuoja interleukiną IL-15 bendram IL-2 / IL-15 receptoriui (β c ir γ c) CD4+ ir CD8+ T ląstelių, taip pat NK ląstelių paviršiuje.

Nogapendekino alfa inbakicepto prisijungimas prie jo receptoriaus sukelia NK, CD4+, CD8+ ir atminties T ląstelių proliferaciją ir aktyvaciją, nesukeliant imunitetą slopinančių Treg ląstelių proliferacijos.

Farmakodinaminis poveikis

Imunogeniškumas

Tyrimo QUILT-2.005 2b fazėje 5 % tiriamųjų atsirado gydymo metu susidariusių antikūnų prieš vaistinį preparatą. Tyrimo QUILT-3.032 3 % tiriamųjų atsirado gydymo metu susidariusių antikūnų prieš vaistinį preparatą.

Nėra įrodymų, kad antikūnai prieš vaistinį preparatą turėtų įtakos farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui. Tačiau duomenų yra nedaug.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gydymo veiksmingumas buvo vertinamas vienos grupės atvirame daugiacentriame tyrime QUILT-3.032, kuriame dalyvavo 100 suaugusiųjų, sergančių didelės rizikos NMIBC su CIS, su Ta/T1 papiliarinės formos liga arba be jos, kurio gydymas BCG neveiksmingas, po transuretrinės rezekcijos.

Didelės rizikos NMIBC CIS, kurios gydymas BCG neveiksmingas, buvo apibrėžta kaip persistuojanti arba pasikartojanti vien CIS arba kartu su Ta/T1 liga per 12 mėnesių po tinkamo BCG gydymo pabaigos. Tinkamas BCG gydymas buvo apibrėžtas kaip mažiausiai 5 iš 6 pradinio indukcinio kurso dozių ir mažiausiai 2 iš 3 palaikomojo gydymo dozių arba mažiausiai 2 iš 6 antrojo indukcinio kurso dozių skyrimas. Prieš gydymą visiems pacientams, sergantiems Ta arba T1 stadijos liga, buvo atlikta transuretrinė šlapimo pūslės naviko rezekcija (TŠPNR), siekiant pašalinti visą operuotiną naviką. Likusi CIS, kurios negalima visiškai pašalinti, fulguruoti arba kauterizuoti, buvo leidžiama. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, praeityje sirgę raumenį infiltruojančiu (t. y. T2, T3, T4 stadijos), lokaliai pažengusiu, metastaziniu ir (arba) ekstravezikulinu (t. y. šlaplės, šlapimtakio ar inkstų geldelės) šlapimo pūslės vėžiu arba turintys jo požymių, taip pat imuninės sistemos sutrikimų turintys pacientai, kuriems buvo skiriamas nuolatinis ilgalaikis sisteminis gydymas steroidais (>10 mg geriamojo prednizono per parą arba lygiavertis vaistinis preparatas).

Pacientams, kurie nesirgo Ta liga arba sirgo žemos stadijos Ta liga, buvo skiriama po 400 mikrogramų ANKTIVA su BCG kas savaitę 6 savaites iš eilės indukcinio gydymo laikotarpiu, o po to kartą per savaitę kas 3 savaites 4, 7, 10, 13 ir 19 mėnesiais (iš viso 15 dozių). Dėl žemos stadijos Ta ligos prieš instiliaciją reikėjo atlikti TŠPNR procedūrą. Prireikus gydymą atidėti buvo leidžiama iki 28 dienų po TŠPNR / biopsijos. Pacientai, kuriems po 3 mėnesių buvo nustatyta persistuojanti CIS arba aukštos stadijos Ta liga, buvo tinkami gauti antrą indukcinio gydymo kursą. Pacientams, kurie pasiekė išliekantį VA, kaip nustatyta pagal neigiamus cistoskopijos (su TŠPNR / biopsijomis, jei taikoma) ir citologinio šlapimo tyrimo rezultatus 25 mėnesių, buvo galima skirti papildomas instiliacijas kartą per savaitę 3 savaites iš eilės 25, 31 ir 37 mėnesiais, iš viso ne daugiau kaip 9 papildomus kartus. Naviko būklė buvo vertinama kas 3 mėnesius iki dvejų metų. Vertinimas dėl išliekančio atsako po 24 mėnesių buvo atliekamas pagal vietos bendruomenės standartus. Per pirmuosius 6 mėnesius po gydymo pradžios buvo reikalingos atsitiktinės arba cistoskopijos metu atliekamos biopsijos, siekiant patvirtinti VA.

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo rodiklis buvo visiškas atsakas (VA) bet kuriuo metu, nustatytas vietos patologiniu tyrimu, ir atsako trukmė. VA buvo apibrėžtas kaip:

- neigiamas cistoskopijos rezultatas ir neigiamas (įskaitant atipinį) šlapimo citologinio tyrimo rezultatas; arba
- teigiamas cistoskopijos rezultatas su biopsija patvirtintu gerybiniu arba žemos stadijos Ta NMIBC ir neigiamas citologinio tyrimo rezultatas; arba
- neigiamas cistoskopijos rezultatas su piktybinį susirgimą rodančiu šlapimo citologinio tyrimo rezultatu, jei tenkinami abu šie kriterijai: i) vėžys randamas viršutiniuose takuose arba šlaplės priekinėje dalyje, ir ii) atsitiktinės šlapimo pūslės biopsijos yra neigiamos.
- Laikoma, kad pasiektas visiškas atsakas, jei atlikus cistoskopiją, kurios rezultatas neigiamas, vieną ar kelis kartus iš eilės gaunamas neigiamas, įtartinas ar piktybinį susirgimą rodantis šlapimo citologinio tyrimo rezultatas, o vėlesnio šlapimo citologinio tyrimo rezultatas yra neigiamas arba atipinis, o cistoskopija normali (arba neigiama biopsija, jei cistoskopijos rezultatas įtartinas arba su pakitimais).

Pacientų amžiaus mediana buvo 73 metai (ribos 50–91 metai); 87 % buvo vyrai; rasės – baltaodžiai (90 %), juodaodžiai (7 %), azijiečiai (1 %), Amerikos indėnai ar Aliaskos vietiniai (1 %) arba nežinoma (1 %); pacientų pradinė ECOG funkcinė būklė buvo 0 (83 %) arba 1 (17 %). Rūkymo būklė tyrime QUILT-3.032 nebuvo registruojama. Iš visų pacientų, dalyvavusių ANKTIVA, vartojamo nuo NMIBC, kurio gydymas BCG neveiksmingas, klinikiniuose tyrimuose, 84 % buvo 65 metų ar vyresni, o 40 % buvo 75 metų ar vyresni.

Tyrimo pradžioje naviko charakteristikos buvo šios: CIS be Ta/T1 papiliarinės formos ligos (74 %), CIS su Ta papiliarinės formos liga (17 %) arba CIS su T1 +/- Ta papiliarinės formos liga (9 %). Pradinis didelės rizikos NMIBC ligos statusas buvo toks: 44 % refrakterinis ir 56 % recidyvuojantis. Anksčiau gautų BCG dozių skaičiaus mediana buvo 12 dozių (ribos 5–48 dozės); 13 % gavo dalinę ankstesnę BCG dozę. Pradinis cistoskopijos vaizdavimo metodas buvo tik balta šviesa (63 %), balta ir mėlyna šviesa (28 %), siauras spektras (6 %) ir nežinomas (3 %).

Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 25,68 mėnesio. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 2 lentelėje. Trisdešimčiai procentų (n = 30) pacientų skirtas antrasis indukcinis kursas.

2 lent. Tyrimo QUILT-3.032 veiksmingumo rezultatai

	ANKTIVA su BCG (n = 100)
Visiško atsako dažnis (95 % PI)	71 % (61, 80)
Visiško atsako trukmės (VAT) mediana (n = 71)	26,6 mėn. (13,0; 49,9)
Ribos mėnesiais ^a	0,0; 54+ mėn.
Atsaką pasiekusiųjų VA dažnis 12 ir 24 mėnesiais	
% (n) pasiekusiųjų VA 12 mėnesį	66 % (47/71)
% (n) pasiekusiųjų VA 24 mėnesį	42 % (30/71)

+ Nurodo išliekantį atsaką

a Remiantis 71 pacientu, kurie bet kuriuo metu pasiekė visišką atsaką; atspindi laikotarpį nuo visiško atsako pasiekimo momento.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ANKTIVA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šlapimo pūslės vėžio gydymui. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Sąlyginis patvirtinimas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sisteminė nogapendekino alfa inbakicepto (ANKTIVA) ekspozicija buvo mažesnė nei 100 pg/ml, skiriant patvirtintą rekomenduojamą dozę visiems pacientams. Ji buvo žemesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą visų pacientų atveju.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų toksiškumo leidžiant į veną arba po oda ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo, nes nogapendekino alfa inbakicepto (ANKTIVA) klinikinė sisteminė ekspozicija po instiliacijos į šlapimo pūslę yra nežymi.

Gyvūnų dauginimosi tyrimų su ANKTIVA neatlikta. Manoma, kad IL-15 kelias yra susijęs su tolerancijos vaisiui palaikymu nėštumo metu. Pelių vaikingumo modeliuose nustatyta, kad antrinis IL-15 signalų perdavimo mechanizmas didina gimdos natūraliųjų ląstelių-žudikių skaičių. Tai sukelia interferono gama (IFN- γ) gamybą, kuris sutrikdo motinos toleranciją vaisiui, dėl to padidėja embriono ir vaisiaus praradimo rizika.

Gyvūnų vaisingumo tyrimų su nogapendekinu alfa inbakiceptu (ANKTIVA) neatlikta. Atlikus 13 savaikių ir 1 mėnesio trukmės kartotinių dozių toksikologinius tyrimus su žiurkėmis ir beždžionėmis, nebuvo pastebėta jokio ženklaus poveikio vyriškiems ir moteriškiems lytiniais organams. Tačiau beždžionės nebuvo lytiškai subrendusios.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas
Kalio divandenilio fosfatas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH korekcijai)
Natrio hidroksidas (pH korekcijai)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Cheminis ir fizinis stabilumas vartojant ANKTIVA mišinį su:

- OncoTICE išlieka 2 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, saugant nuo šviesos.
- BCG-medac išlieka 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, saugant nuo šviesos.

ANKTIVA buvo tirtas tik su OncoTICE ir BCG-medac.

Mikrobiologiniu požiūriu, jei atidarymo / paruošimo / skiedimo metodas nesumažina mikrobiologinės taršos rizikos, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,4 ml tirpalo stikliniame flakone su injekciniu kamščiu (chlorbutilo elastomeras su Flurotec B2-40 danga) ir aliuminio lydinio plomba, turinčia geltoną plastikinį polipropileninį nuplėšiamą dangtelį.

Pakuotės dydis: 1 vienadozis flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant, parenterinius vaistinius preparatus reikia vizualiai patikrinti, ar juose nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų, jei tai įmanoma atsižvelgiant į tirpalo ir talpyklės savybes. Jei yra matomų dalelių, flakoną išmeskite.

Paruoškite BCG suspensiją pagal gamintojo pateiktus naudojamo konkretaus BCG preparato charakteristikų santraukos nurodymus. Galima naudoti tik OncoTICE ir BCG-medac.

Paimkite ANKTIVA flakoną (nekratykite), nuimkite nuplėšiamą dangtelį ir dezinfekuokite kamštį. Ištraukite 0,4 ml ANKTIVA naudodami sterilią adatą ir švirkštą (1–3 ml). Laikydami aseptikos reikalavimų, nedelsdami supilkite ANKTIVA į natrio chlorido tirpalą, kuriame yra BCG suspensija, naudodami tinkamas jungtis ir (arba) pertvarą (jei reikia), priklausomai nuo BCG suspensijai naudojamos fiziologinio tirpalo talpyklės. Atsargiai sumaišykite suspensiją.

Išsiliejęs ANKTIVA ir BCG mišinys turi būti nuvalytas, uždengiant tą vietą popieriniais rankšluosčiais, sumirkytais tuberkulocidiniu dezinfekantu, ir paliekant bent 10 minučių. Nesuvartotas ANKTIVA su BCG ir visa besiliečianti įranga, reikmenys ir talpyklės turi būti tvarkomi ir šalinami kaip biologiškai pavojingi.

Atsitiktinį ANKTIVA ir BCG mišinio poveikį galima patirti užsikrėtus, patekus per odą (per atvirą žaizdą) arba prarijus ANKTIVA su BCG. Poveikis neturėtų sukelti reikšmingų neigiamų padarinių sveikiems asmenims. Tačiau įtariant atsitiktinį užsikrėtimą, rekomenduojama atlikti PPD odos mėginį įvykio metu ir po šešių savaičių, kad būtų galima nustatyti odos mėginio konversiją.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant ar vartojant vaistinį preparatą

Standartinės asmens apsaugos priemonės yra tokios pačios kaip ir BCG atveju. Be BCG atsargumo priemonių, vartojant ANKTIVA nereikia imtis jokių papildomų atsargumo priemonių.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2002/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti nogapendekino alfa inbakicepto kartu su <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (NMIBC) su karcinoma <i>in situ</i> (CIS), su papiliariniais navikais arba be jų, kurio gydymas BCG neveiksmingas, registruotojas turi pateikti vykstančio atviro atsitiktinių imčių IIb fazės tyrimo QUILT-2.005, skirto įvertinti į šlapimo pūslę vartojamo BCG kartu su nogapendekinu alfa inbakiceptu veiksmingumą ir saugumą, palyginti su vien BCG pacientams, sergantiems NMIBC ir nevartojusiems BCG, rezultatus.	2027 m. birželio 30 d.
Siekiant patvirtinti nogapendekino alfa inbakicepto kartu su <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius raumens neinfiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (NMIBC) su karcinoma <i>in situ</i> (CIS), su papiliariniais navikais arba be jų, kurio gydymas BCG neveiksmingas, registruotojas turi pateikti vykstančio atviro vienos grupės II/III fazės tyrimo QUILT-3.032, įskaitant 5 metų trukmės tolesnio stebėjimo, galutinius rezultatus.	2029 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖS DĖŽUTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ANKTIVA 400 mikrogramų koncentratas šlapimo pūslės suspensijai
nogapendekinas alfa inbakiceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone (0,4 ml) yra 400 mikrogramų nogapendekino alfa inbakicepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas šlapimo pūslės suspensijai
1 vienadozis flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nekratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į šlapimo pūslę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruošto vartoti vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2002/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ANKTIVA 400 µg koncentratas šlapimo pūslės suspensijai
nogapendekinas alfa inbakiceptas
Vartoti į šlapimo pūslę.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,4 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ANKTIVA 400 mikrogramų koncentratas šlapimo pūslės suspensijai nogapendekinas alfa inbakiceptas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ANKTIVA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ANKTIVA
3. Kaip ANKTIVA skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ANKTIVA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ANKTIVA ir kam jis vartojamas

ANKTIVA sudėtyje yra veiklioji medžiaga nogapendekinas alfa inbakiceptas.

ANKTIVA vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergantiems tam tikros rūšies šlapimo pūslės vėžiu, kuris neišplito už šlapimo pūslės ribų. Jis vartojamas suaugusiesiems, kuriems nepasireiškė atsakas į gydymą *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

ANKTIVA vartojamas kartu su BCG ir jie abu leidžiami per šlaplę į šlapimo pūslę. Daugiau informacijos apie BCG rasite BCG preparato, kuris bus Jums skiriamas, pakuotės lapelyje.

Kaip veikia ANKTIVA

ANKTIVA veiklioji medžiaga nogapendekinas alfa inbakiceptas veikia prisijungdama prie imuninės sistemos baltymo, vadinamo interleukino-15 (IL-15) receptoriu. Tai suaktyvina imuninės sistemos ląsteles, kurios atakuoja ir naikina vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ANKTIVA

ANKTIVA skirti draudžiama

- jeigu yra alergija nogapendekinui alfa inbakiceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Jei po gydymo šiuo vaistu atidedama operacija, skirta pašalinti visą ar dalį šlapimo pūslės, kyla vėžio paūmėjimo rizika.

Vaikams ir paaugliams

ANKTIVA saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatytas. Jums negalima skirti šio vaisto, jei esate jaunesni nei 18 metų.

Kiti vaistai ir ANKTIVA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydymas ANKTIVA nėštumo laikotarpiu nerekomenduojamas. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar vaistas gali pakenkti vaisiui.

Žindymas

ANKTIVA gali būti vartojamas žindymo metu.

Kontracepcija

Jei esate moteris, galinti pastoti, gydymo ANKTIVA metu ir vieną savaitę po paskutinės dozės skyrimo turite naudoti veiksmingą kontracepciją (priemonę, apsaugančią nuo pastojimo). Jūsų gydytojas patars Jums dėl tinkamų kontracepcijos būdų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymas ANKTIVA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia minimaliai.

ANKTIVA sudėtyje yra kalio ir natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip ANKTIVA skiriamas

ANKTIVA Jums skirs parengtas sveikatos priežiūros specialistas.

Rekomenduojama ANKTIVA dozė yra 400 mikrogramų. Šis vaistas skiriamas kartu su BCG.

Skirimas

Prieš skiriant vaistą, 4 valandas prieš procedūrą negerkite jokių skysčių. ANKTIVA skiriamas kartu su BCG atliekant instiliaciją į šlapimo pūslę, tai yra skysto vaisto suleidimas tiesiai į šlapimo pūslę per ploną, lankstų vamzdelį (kateterį), įterptą į šlaplę (kanalą, per kurį šlapimas iš šlapimo pūslės išsiskiria iš organizmo). Po ANKTIVA ir BCG suleidimo į šlapimo pūslę, kateteris ištraukiamas iš šlaplės.

Po šio vaisto skyrimo turėtumėte palaukti 2 valandas, prieš ištuštinami šlapimo pūslę (t. y. šlapindamiesi). Jei negalėsite išlaikyti mišinio dvi valandas, Jums bus leista ištuštinti šlapimo pūslę anksčiau, dozės kartoti nereikės.

Gydymo trukmė

Indukcinis gydymas

- Jums bus skiriama viena ANKTIVA su BCG dozė kartą per savaitę 6 savaites. Tai vadinama indukcinio gydymu.

Jei pirmasis indukcinio gydymo kursas po 3 mėnesių nebus visiškai veiksmingas, Jums gali būti skiriamas antrasis ANKTIVA su BCG kursas (vadinamas pakartotine indukcija) kartą per savaitę dar 6 savaites.

Palaikomasis gydymas

- Jei indukcinis gydymas bus sėkmingas, 4, 7, 10, 13 ir 19 mėnesiais kartą per savaitę 3 savaites gausite po vieną ANKTIVA su BCG dozę. Tai sudaro 15 palaikomųjų dozių.

- Jei 25 mėnesį ar vėliau nebus vėžio požymių, ANKTIVA su BCG Jums gali būti skiriamas kartą per savaitę 3 savaites 25, 31 ir 37 mėnesiais. Gali būti skirtos ne daugiau kaip 9 papildomos dozės. Jūsų naviko atsakas į gydymą bus vertinamas ne rečiau kaip kas 3 mėnesius iki 24 mėnesių.
- Šiais atvejais gydytojas gali rekomenduoti nutraukti ANKTIVA su BCG vartojimą:
 - o jei liga išlieka po pakartotinio indukcinio gydymo,
 - o jei liga pasikartoja arba pablogėja,
 - o jei pasireiškia sunkus šalutinis poveikis arba
 - o jei gydymas truko 37 mėnesius.

Nustojus vartoti ANKTIVA

Nenutraukite gydymo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šie šalutinio poveikio reiškiniai buvo pastebėti pacientams, kuriems buvo skiriamas ANKTIVA su BCG.

Gydymo metu, kai vaistas yra šlapimo pūslėje, arba po šlapinimosi gali atsirasti šlapimo pūslės dirginimas (pavyzdžiui, deginimas ar diskomfortas). Taip pat galite pastebėti kraujo šlapime iki 24 valandų po procedūros. Šie simptomai paprastai yra lengvi ir laikini. **Jei simptomai yra sunkūs arba trunka ilgą laiką, nedelsdami informuokite savo gydytoją arba slaugytoją.**

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skausmingas ar nemalonus šlapinimasis (dizurija)
- Dažnas šlapinimasis nedidelėmis porcijomis (polakiurija)
- Kraujas šlapime (hematurija) ir šlapimo pūslės uždegimas su kraujavimu (hemoraginis cistitas)
- Staigus stiprus poreikis šlapintis (nenumaldomas noras šlapintis)
- Nuovargis (išsekimas)
- Šlapimo takų infekcija
- Šaltkrėtis
- Karščiavimas (pireksija)
- Raumenų ir kaulų skausmas, nugaros skausmas, šono skausmas ir rankos arba kojos skausmas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Staigus šlapimo pūslės suspaudimas (šlapimo pūslės spazmas), sunkumas ištuštinti šlapimo pūslę (šlapimo susilaikymas), apsunkinta šlapinimosi pradžia, pernelyg dažnas šlapinimasis naktį (naktinis šlapinimasis), apatinių šlapimo takų simptomai, susilpnėjęs šlapimo išsiskyrimas (silpnas šlapimo srautas), nesugebėjimas kontroliuoti šlapinimosi (šlapimo nelaikymas), šlapimo pūslės uždegimas (cistitas), šlapimo pūslės uždegimas, nesusijęs su infekcija (neinfekcinis cistitas), šlapimo takų skausmas, šlapimo takų diskomfortas, šlapimo pūslės skausmas, šlapimo pūslės diskomfortas, šlapimo pūslės dirginimas, skubus ir nekontroliuojamas poreikis šlapintis (impulsinis šlapimo nelaikymas), baltieji kraujo kūneliai šlapime (leukociturija), vėžinės ląstelės šlapime
- Dusulys arba kvėpavimo sunkumas (dispėja), krūtinės skausmas
- Padidėję limfmazgiai (limfadenopatija)
- Pykinimas
- Naktinis prakaitavimas
- Viduriavimas
- Galvos skausmas
- Sumažėjęs apetitas
- Odos niežėjimas (pruritas)

- Bėrimas
- Raumenų silpnumas
- Varpos skausmas, varpos deginimo pojūtis, prostatos uždegimas (prostatitas), prostatos padidėjimas, kuris nėra vėžinis (gerybinė prostatos hiperplazija), vulvos ir makšties deginimo pojūtis
- Dehidratacija
- Vėmimas
- Gripą primenantis susirgimas
- Bakterijos šlapime be simptomų (besimptomė bakteriurija) ir teigiamas bakterijų tyrimas šlapime (bakteriurija)
- Mažas eritrocitų kiekis (anemija), mažas eritrocitų kiekis dėl neįprastai didelių eritrocitų (makrocitinė anemija), padidėjęs kreatinino kiekis, nustatytas kraujo tyrimu, padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje (leukocitozė), bakterijos kraujyje (bakteremija)
- Svaigulys
- Vidurių užkietėjimas
- Raumenų skausmas / jautrumas ir skausmas (mialgija), pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas ir skausmas tiesiai virš gaktikaulio (skausmas viršgaktio srityje)
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Visą kūną apimanti infekcija (sepsis)

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sumažėjęs inkstų filtravimas (sumažėjęs glomerulų filtravimo greitis)
- Šlapimo patologinis pakitimas
- Padidėjęs kenksmingų medžiagų apykaitos produktų kiekis kraujyje (padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje)
- Dažnas šlapinimasis (poliurija)
- Neįprastas skystis iš varpos (išskyros iš varpos)
- Sąnarių skausmas (artritas)
- Skausmas gydymo vietoje (skausmas instiliacijos vietoje)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ANKTIVA

ANKTIVA bus laikomas ligoninėje arba klinikoje. Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ANKTIVA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nogapendekinas alfa inbakiceptas. Viename 0,4 ml flakone yra 400 mikrogramų nogapendekino alfa inbakicepto.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas, kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas. Žr. 2 skyriaus pastraipą „ANKTIVA sudėtyje yra kalio ir natrio“.

ANKTIVA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

Vaistas yra kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 1 vienadozis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vaistinio preparato skyrimas

ANKTIVA rekomenduojama vartoti 400 mikrogramų doze, instiliuojant į šlapimo pūslę per kateterį kartu su rekomenduojama BCG 50 ml doze. Baigę instiliaciją, ištraukite kateterį. ANKTIVA mišinys su BCG laikomas šlapimo pūslėje 2 valandas, o po to pašalinamas. Pacientams, kurie negali išlaikyti suspensijos 2 valandas, prireikus leidžiama ištuštinti šlapimo pūslę anksčiau. Jei pacientas ištuština šlapimo pūslę anksčiau nei po 2 valandų, nekartokite dozės.

Informaciją apie išlaikymą šlapimo pūslėje ir paciento padėtį instiliacijos metu rasite BCG preparato charakteristikų santraukoje.

Stabilumas vartojimo metu

Cheminis ir fizinis stabilumas vartojant ANKTIVA mišinį su:

- OncoTICE išlieka 2 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, saugant nuo šviesos.
- BCG-medac išlieka 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, saugant nuo šviesos.

ANKTIVA buvo tirtas tik su OncoTICE ir BCG-medac.

Mikrobiologiniu požiūriu, jei atidarymo / paruošimo / skiedimo metodas nesumažina mikrobiologinės taršos rizikos, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas.

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant, parenterinius vaistinius preparatus reikia vizualiai patikrinti, ar juose nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų, jei tai įmanoma atsižvelgiant į tirpalo ir talpyklės savybes. Jei yra matomų dalelių, flakoną išmeskite.

Paruoškite BCG suspensiją pagal gamintojo pateiktus naudojamo konkretaus BCG preparato charakteristikų santraukos nurodymus. Galima naudoti tik OncoTICE ir BCG-medac.

Paimkite ANKTIVA flakoną (nekratykite), nuimkite nuplėšiamą dangtelį ir dezinfekuokite kamštį. Ištraukite 0,4 ml ANKTIVA naudodami sterilią adatą ir švirkštą (1–3 ml). Laikydami aseptikos reikalavimų, nedelsdami supilkite ANKTIVA į natrio chlorido tirpalą, kuriame yra BCG suspensija, naudodami tinkamas jungtis ir (arba) pertvarą (jei reikia), priklausomai nuo BCG suspensijai naudojamos fiziologinio tirpalo talpyklės. Atsargiai sumaišykite suspensiją.

Išsiliejęs ANKTIVA ir BCG mišinys turi būti nuvalytas, uždengiant tą vietą popieriniais rankšluosčiais, sumirkytais tuberkulocidiniu dezinfekantu, ir paliekant bent 10 minučių. Nesuvartotas ANKTIVA su BCG ir visa besiliečianti įranga, reikmenys ir talpyklės turi būti tvarkomi ir šalinami kaip biologiškai pavojingi.

Atsitiktinį ANKTIVA ir BCG mišinio poveikį galima patirti užsikrėtus, patekus per odą (per atvirą žaizdą) arba prarijus ANKTIVA su BCG. Poveikis neturėtų sukelti reikšmingų neigiamų padarinių sveikiems asmenims. Tačiau įtariant atsitiktinį užsikrėtimą, rekomenduojama atlikti PPD odos mėginį įvykio metu ir po šešių savačių, kad būtų galima nustatyti odos mėginio konversiją.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant ar vartojant vaistinį preparatą

Standartinės asmens apsaugos priemonės yra tokios pačios kaip ir BCG atveju. Be BCG atsargumo priemonių, vartojant ANKTIVA nereikia imtis jokių papildomų atsargumo priemonių.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.