

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ANKTIVA 400 mikrogrami koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons (0,4 ml) satur 400 mikrogramus nogapendekīna alfa inbakicepta (*nogapendekin alfa inbakicept*).

Nogapendekīna alfa inbakicepts ir no divām nogapendekīna alfa molekulām un inbakicepta veidots komplekss, kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*, CHO-K1) šūnu līnijā, izmantojot rekombinanto tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Nogapendekīna alfa inbakicepts ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, pH 7,4.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ANKTIVA kombinācijā ar *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu BCG rezistentu urīnpūšļa vēzi bez muskuļu invāzijas (*non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) *carcinoma in situ* (CIS) ar papillāriem audzējiem vai bez tiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Indukcijas terapija

ANKTIVA ieteicamā deva ir 400 mikrogrami, ko ievada intravezikāli maisījumā ar BCG ieteicamajā devā 50 ml vienu reizi nedēļā 6 nedēļas. Otru indukcijas kursu (atkārtotu indukciju) var lietot reziduālas CIS gadījumā +/- augstas malignitātes Ta gadījumā pirmajā novērtējumā pēc indukcijas terapijas (12. nedēļā) (informāciju par cistektomijas atkārtotu apsvēršanu pacientiem ar reziduālu slimību skatīt 4.4. apakšpunktā). Farmakodinamiskās īpašības skatīt 5.1. apakšpunktā.

Uzturošā terapija

Pēc BCG un ANKTIVA indukcijas terapijas pacientiem, kuriem nekonstatē slimību vai zemas malignitātes Ta, ārstēšanu ieteicams turpināt ar 400 mikrogramu devu, ko ievada intravezikāli kopā ar BCG vienu reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas 4., 7., 10., 13. un 19. mēnesī (kopumā 15 devas).

Zemas malignitātes Ta gadījumā pirms instilācijas nepieciešama transuretrāla urīnpūšļa audzēja rezekcija (*transurethral resection of bladder tumour*, TURBT). Ja nepieciešams, ārstēšanu pēc TURBT procedūras var atlikt līdz 28 dienām. Ja pacientiem ir nepārtraukta pilnīga atbildes reakcija, kas definēta kā negatīva atrade cistoskopijā [ar TURBT/biopsijām, ja piemērojams] un negatīva urīna citoloģija 25. mēnesī un vēlāk, uzturošās instilācijas ar ANKTIVA un BCG var ievadīt vienu reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas 25., 31. un 37. nedēļā, ne vairāk kā 9 papildu instilācijas. Audzēja stāvoklis jānovērtē ik pēc 3 mēnešiem laikā līdz 24 mēnešiem. Nepārtraukta atbildes reakcija pēc 24. mēneša ir jānovērtē atbilstoši vietējiem standartiem.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības persistencei pēc pēdējā indukcijas cikla (sākotnējās vai otrās indukcijas, ja lietota), slimības recidīvam vai progresēšanai (jauns CIS un/vai jebkāda T1 vai lielāka stadijas slimība), nepieņemamai toksicitātei vai maksimālajam ārstēšanas ilgumam 37 mēneši.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

ANKTIVA nav piemērots lietošanai pediatrikā populācijā bērniem vecumā no 0 līdz mazāk nekā 18 gadiem BCG rezistentā NMIBC CIS ar papillāriem audzējiem vai bez tiem indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Intravezikālai lietošanai.

Nekratīt.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms intravezikālas lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

ANKTIVA ievada intravezikāli urīnpūslī kopā ar BCG, izmantojot katetru. Pievienojiet katetru tieši tvertnei ar suspensiju vai, izmantojot 50 ml šļirci, kurai pievienota atbilstoša izmēra adats/savienotājs, ievielciet 50 ml ANKTIVA un BCG maisījumu un pievienojiet to urīna katetram. Ievadiet maisījumu caur urīna katetru urīnpūslī.

Pēc instilācijas pabeigšanas katetru izņem. ANKTIVA maisījumu ar BCG piedevu notur urīnpūslī 2 stundas un pēc tam iztukšo urīnpūsli. Pacienti, kuri nespēj noturēt suspensiju urīnpūslī 2 stundas, drīkst iztukšot urīnpūsli ātrāk, ja nepieciešams. Devas lietošanu neatkārt, ja pacients iztukšo urīnpūsli, pirms ir pagājušas 2 stundas.

Informāciju par zāļu noturēšanu urīnpūslī un pacienta pozicionēšanu urīnpūšļa instilācijas laikā skatīt BCG zāļu aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Tikai intravezikālai lietošanai. ANKTIVA NEDRĪKST ievadīt subkutānas, intravenozas vai intramuskulāras injekcijas veidā.

Smagas, sistēmiskas BCG infekcijas/reakcijas

Pirms BCG terapijas uzsākšanas ir jāapsver smagu, sistēmisku BCG infekciju, kuru ārstēšanai nepieciešama prettuberkulozes terapija, iespējamība. Skatīt specifisko izmantoto BCG zāļu aprakstu.

Progresēšanas risks līdz metastātiskam urīnpūšļa vēzim ar muskuļu invāziju novēlotas cistektomijas gadījumā

Novēlota cistektomija pacientiem ar BCG rezistentu NMIBC ar CIS un papillāriem audzējiem vai bez tiem, kurus ārstē ar ANKTIVA terapiju kombinācijā ar BCG, var izraisīt audzēja invāziju muskuļos vai metastātiska urīnpūšļa vēža attīstību.

No 100 izvērtējamiem pacientiem ar BCG rezistentu CIS, kuri pētījumā QUILT-3.032 saņēma ārstēšanu ar ANKTIVA kombinācijā ar BCG, 10% (n = 10; 95% TI 4,9-17,6%) novēroja progresēšanu līdz urīnpūšļa vēzim ar muskuļu invāziju (T2 vai lielāka stadija), tai skaitā 2 notikumi radās ārstēšanas perioda laikā. 3 no šiem 10 pacientiem pirms progresēšanas sasniedza pilnīgu remisiju (*complete remission*, CR) (ārstēšanas periods 16,1-108,0 nedēļas), bet 7 nerasniedza CR (ārstēšanas periods 5,3-24,1 nedēļas). Četras no šīm 7 pētāmām personām bez CR saņēma otru indukcijas terapiju (atkārtotu indukciju). Četriem pacientiem progresēšanu noteica cistektomijas laikā. Laika mediāna no persistējoša vai recidivējoša CIS noteikšanai līdz progresēšanai līdz slimībai ar muskuļu invāziju bija 224 dienas (diapazons: 0-854). No visiem pētījuma QUILT-3.032 dalībniekiem ar novērošanas periodu līdz 63,5 mēnešiem 5% attīstījās metastātiska slimība līdz 24. mēnesim (neviens no dalībniekiem tā netika konstatēta līdz 12. mēnesim). Slimība progresēja līdz muskuļu invāzijai vai metastātiskai slimībai pieciem no septiņdesmit (5/70) pacientiem, kuri nesaņēma atkārtotu indukciju, un pieciem no trīsdesmit (5/30) pacientiem, kuri saņēma otru indukcijas kursu (atkārtotu indukciju). Pacientiem, kuri saņēma atkārtotu indukciju (n=30, 30%) CR rādītājs bija 50% (95% TI: 31,3; 68,7) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DoR) bija 12,0 mēneši (95% TI: 3,9; 21,5). Pacientu apakšgrupā, kurai nebija nepieciešama atkārtota indukcija (n=70), CR rādītājs bija 80% (95% TI: 68,7; 88,6) un DoR bija 28,7 mēneši (95% TI: 20,7; nav sasniegts).

Ja pacienti ar CIS, kuri ir piemēroti cistektomijai, pēc ārstēšanas ar ANKTIVA indukcijas kursu kombinācijā ar BCG 12 nedēļu novērtējumā nerasniedz CR (slimības izzušana vai zemas malignitātes Ta), ir atkārtoti jāapsver cistektomija kā alternatīva atkārtotai indukcijai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Persistējoša CIS gadījumā urīnpūšļa vēža ar muskuļu invāziju vai metastātiska urīnpūšļa vēža attīstības risks paaugstinās, jo ilgāk tiek atlikta cistektomijai.

Palīgvielas

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas saņemšanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. ANKTIVA reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, tomēr peļu un žurku grūsnības modeļos IL-15 ceļš palielina dabisko galējāšūnu daudzumu dzemdē, līdz ar to veidojot gamma interferonu (IFN- γ). Tas izjauc mātes toleranci pret augli un palielina embriofetālo zudumu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie rezultāti liecina par iespējamo risku. Ārstēšana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš barots ar krūti, nav sagaidāma, jo nogapendekīna alfa inbakicepta (ANKTIVA) sistēmiskā iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) uz sievieti, kura baro bērnu ar krūti, pēc intravezikālas lietošanas ir nenozīmīga (mazāka par kvantitatīvās noteikšanas robežvērtību). Dati par nogapendekīna alfa inbakicepta (ANKTIVA) izdalīšanos cilvēka pienā vai tā ietekmi uz bērnu, kas barots ar krūti, vai piena veidošanos nav pieejami. Zāles var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati par ārstēšanas ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Ietekme uz fertilitāti nav sagaidāma, jo nogapendekīna alfa inbakicepta sistēmiskā iedarbība pēc intravezikālas lietošanas ir mazāka par kvantitatīvās noteikšanas robežvērtību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās zāļu nevēlamās blakusparādības pētījumā QUILT-3.032 bija: dizūrija (35%), hematūrija (35%), polakiūrija (32%), urīnceļu infekcija (24%), neatliekama nepieciešamība urinēt (22%), nogurums (20%), drebuļi (13%), muskuloskeletālas sāpes (11%) un pireksija (10%). Norādītais zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums var nebūt pilnībā saistīts tikai ar zāļu iedarbību, bet var būt saistīts arī ar pamatslimību vai citām kombinācijā lietotām zālēm.

Vairāk nekā vienam pacientam bija šādas ≥ 3 . smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības: urīnceļu infekcija (4 pacienti, 2%), bakterēmija (2 pacienti, 1%), sepse (2 pacienti, 1%), hematūrija (5 pacienti, 3%), muskuloskeletālas sāpes (2 pacienti, 1%) un mialģija (2 pacienti, 1%).

Vairāk nekā vienam pacientam tika novērotas šādas nopietnas nevēlamās blakusparādības: urīnceļu infekcija (3 pacienti, 2%), bakterēmija (2 pacienti, 1%), hematūrija (5 pacienti, 3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības klīniskajā pētījumā (n=180), kurā ANKTIVA lietoja pētāmām personām (vecumā no 46 līdz 93 gadiem) kombinācijā ar BCG.

Nevēlamo blakusparādību biežums noteikts atbilstoši šādiem kritērijiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti

(< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA sistēmu orgānu klasifikācijai (SOK) un sastopamības biežumam.

1. tabula1. Nevēlamās blakusparādības, lietojot ANKTIVA kombinācijā ar BCG

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija
	Bieži	Cistīts, bakteriūrija ^a , bakterēmija, sepsē
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija ^b , leikocitoze, limfadenopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba, dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša, sāpes vēderā ^c , aizcietējums, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Svīšana naktīs, nieze, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuloskeletālas sāpes ^d
	Bieži	Mialģija ^e , artralģija, muskuļu vājums
	Retāk	Artrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hematūrija ^f , dizūrija, polakiūrija, neatliekama nepieciešamība urinēt
	Bieži	Urīnpūšļa spazma, neinfekciozs cistīts, niktūrija, urīna nesaturēšana, sāpes urīnceļos ^g , urīna aizture, sāpes urīnpūslī ^h , neatliekama urīna nesaturēšana, apakšējo urīnceļu simptomi, apgrūtināts urinēšanas sākums, samazināta urīna plūsma, leikocitūrija ⁱ
	Retāk	Izmaiņas urīnā, poliūrija, samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Sāpes dzimumorgānos ^a , prostatīts, labdabīga priekšdziedzera hiperplāzija
	Retāk	Izdalījumi no dzimumlocekļa
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, drebuļi, pīreksija
	Bieži	Gripai līdzīga slimība, sāpes krūškurvī
	Retāk	Sāpes instilācijas vietā
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, vēža šūnu klātbūtne urīnā
^a ietver bakteriūriju, asimptomātisku bakteriūriju un pozitīvu bakterioloģisko testu ^b ietver anēmiju un makrocitāru anēmiju ^c ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā un suprapubiskas sāpes ^d ietver muskuloskeletālas sāpes, muguras sāpes, sāpes sānos un sāpes ekstremitātē ^e ietver mialģiju un sāpes ^f ietver hematūriju, hemorāģisku cistītu un asiņu klātbūtni urīnā ^g ietver sāpes urīnceļos sāpes un nepatīkamu sajūtu urīnceļos ^h ietver sāpes urīnpūslī, nepatīkamu sajūtu urīnpūslī un urīnpūšļa kairinājumu ⁱ ietver leukocitūriju un leukocītus urīnā ^j ietver sāpes dzimumlocekļī, dedzinošu sajūtu dzimumlocekļī, vulvovaginālu dedzinošu sajūtu		

Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības

Nemot vērā nogapendekīna alfa inbakicepta imūnās sistēmas aktivizācijas mehānismu, nevar izslēgt toksisku ietekmi uz imūno sistēmu, lai arī nogapendekīna alfa inbakicepta sistēmiskā iedarbība pēc intravezikālas lietošanas ir mazāka par kvantitatīvās noteikšanas robežvērtību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Datu, kas liecina par jebkādiem pārdozēšanas izraisītiem simptomiem, izņemot tos, kas norādīti nevēlamo blakusparādību apakšpunktā, nav. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamo blakusparādību simptomi un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interleikīni, ATĶ kods: L03AC03

Darbības mehānisms

Nogapendekīna alfa inbakicepts ir IL-15 receptoru agonists. IL-15 signālu pārvadi nodrošina heterotrimērisks receptors, kas sastāv no kopējās gamma ķēdes (γc) apakšvienības, beta ķēdes (βc) apakšvienības un IL-15 specifiskas alfa apakšvienības – IL-15 α receptora. IL-15 trans formu pārstāv kopējā IL-2/IL-15 receptora (βc un γc) IL-15 receptors α uz CD4+ un CD8+ T šūnu un dabisko galētājšūnu virsmas.

Nogapendekīna alfa inbakicepta piesaistīšanās receptoram izraisa dabisko galētājšūnu, CD4+, CD8+ un T atmiņas šūnu proliferāciju un aktivizēšanos bez imūnsupresīvo Treg šūnu proliferācijas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūngenitāte

2.b fāzes QUILT-2.005 pētījumā 5% pētāmo personu bija ārstēšanas ierosinātas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA). Pētījumā QUILT-3.032 3% pētāmo personu bija ārstēšanas ierosinātas antivielas pret zālēm.

ADA ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu netika novērota. Tomēr dati ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ārstēšanas efektivitāti novērtēja pētījumā QUILT-3.032 – vienas grupas, atklātā, daudzcentru pētījumā 100 pieaugušiem pacientiem ar BCG rezistentu, augsta riska NMIBC CIS un Ta/T1 papillāru slimību vai bez tās pēc transuretrālas rezekcijas.

BCG rezidenta, augsta riska NMIBC CIS tika definēta kā pastāvīgs vai recidivējošs izolēts CIS vai tā kombinācija ar Ta/T1 slimību 12 mēnešu laikā pēc atbilstošas BCG terapijas pabeigšanas. Atbilstošā BCG terapija tika definēta kā vismaz 5 devu no 6 devām ievadīšana sākotnējā indukcijas kursa laikā un vismaz 2 devu no 3 devām ievadīšana uzturošās terapijas laikā vai vismaz 2 devu no 6 devām ievadīšana otra indukcijas kursa laikā. Pirms ārstēšanas visiem pacientiem ar Ta vai T1 slimību bija jāveic transuretrāla urīnpūšļa audzēja rezekcija (TURBT), lai likvidētu visu rezecējamo audzēju. Reziduāls CIS, kuru nav iespējams likvidēt ar pilnu rezekciju, fulgurāciju vai kauterizāciju, bija pieļaujams. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija audzējs ar muskuļu invāziju (t.i., T2, T3, T4), lokāli progresējošs, metastātisks un/vai ekstravezikāls (t.i., urīnizvadkanāla, urīnvada vai nierēs blodiņas) urīnpūšļa vēzis anamnēzē vai pierādīti šādi audzēji, un pacienti ar novājinātu imūno sistēmu, kuri ilgstoši saņem sistēmisku steroīdu terapiju (> 10 mg prednizona dienā perorāli vai līdzvērtīgu devu).

Pacienti bez Ta slimības vai ar zemas malignitātes Ta slimību indukcijas ārstēšanas periodā saņēma 400 mikrogramus ANKTIVA un BCG vienu reizi nedēļā 6 nedēļas pēc kārtas un pēc tam vienu reizi nedēļā ik pēc 3 nedēļām 4., 7., 10., 13. un 19. mēnesī (kopumā 15 devas). Zemas malignitātes Ta slimības gadījumā pirms instilācijas bija nepieciešama TURBT procedūra. Ja nepieciešams, ārstēšanu pēc TURBT/biopsijas drīkstēja atlikt līdz 28 dienām. Pacienti ar persistējošu CIS vai augstas malignitātes Ta slimību pēc 3 mēnešiem bija piemēroti otram indukcijas kursam. Pacienti ar nepārtrauktu CR, kas definēta kā negatīva atrade cistoskopijā (ar TURBT/biopsijām, ja piemērojams) un negatīva urīna citoloģija 25. mēnesī, bija piemēroti papildu instilāciju ievadīšanai vienu reizi nedēļā ik pēc 3 nedēļām pēc kārtas 25., 31. un 37. mēnesī, ne vairāk kā 9 papildu instilācijas. Audzēja stāvoklis tika novērtēts ik pēc 3 mēnešiem laika periodā līdz diviem gadiem. Nepārtrauktu atbildes reakciju pēc 24. mēneša novērtēja atbilstoši vietējiem standartiem. Pirmo 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija nepieciešamas nemērķētas vai cistoskopiski mērķētas biopsijas, lai apstiprinātu CR.

Galvenais efektivitātes iznākuma rādītājs bija pilnīga atbildes reakcija (CR) jebkurā laikā atbilstoši vietējam histoloģiskam izmeklējumam un atbildes reakcijas ilgums. CR tika definēta kā:

- a. negatīva cistoskopiskā atrade un negatīva (ieskaitot atipisku) urīna citoloģija vai

- b. pozitīva cistoskopiskā atrade, kurā ar biopsiju apstiprināts labdabīgs vai zemas malignitātes Ta NMIBC, un negatīva citoloģija, vai
- c. negatīva cistoskopiskā atrade ar ļaundabīgām šūnām urīna citoloģijā, ja tiek izpildīti abi šādi kritēriji: i) ļaundabīgs audzējs ir atklāts augšējos urīnceļos vai urīnizvadkanālā prostatas zonā un ii) ir negatīvas nemērķētas urīnpūšļa biopsijas.
- d. vizīte ar negatīvu cistoskopisko atradi un vienu vai vairākām secīgām iztrūkstošām, aizdomīgām vai ļaundabīgām urīna citoloģijas atradēm un atkārtotu negatīvu vai atipisku urīna citoloģiju un normālu cistoskopisko atradi (vai negatīvu biopsiju, ja cistoskopiskā atrade ir aizdomīga vai patoloģiska) tiek uzskatīta par pilnīgu atbildes reakciju.

Pacientu vecuma mediāna bija 73 gadi (diapazons: 50-91 gads), 87% pacientu bija vīrieši, rases piederība – baltā (90%), melnā (7%), aziātu (1%), Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji (1%), vai nezināma (1%), un pacientu vispārējais stāvoklis pēc ECOG skalas sākuma stāvoklī bija 0 (83%) vai 1 (17%). Smēķēšanas statuss pētījumā QUILT-3.032 netika noteikts. Klīniskajos pētījumos, kuros novērtēja ANKTIVA BCG rezistenta NMIBC ārstēšanai, 84% no kopējā pacientu skaita bija 65 gadus veci vai vecāki un 40% bija 75 gadus veci vai vecāki.

Audzēja raksturojums pētījuma sākumā bija CIS bez Ta/T1 papillāras slimības (74%), CIS ar Ta papillāru slimību (17%) vai CIS ar T1 +/- Ta papillāru slimību (9%). Sākotnējā stāvoklī augsta riska NMIBC slimības statuss bija 44% rezistents un 56% recidivējošs. Iepriekš saņemto BCG devu skaita mediāna bija 12 devas (diapazons: 5-48 devas); 13% pirms BCG terapijas saņēma daļēju devu. Sākotnējā stāvoklī cistoskopiskās izmeklēšanas modalitāte bija tikai baltā gaisma (63%), baltā un zilā gaisma (28%), šaurs spektrs (6%) un nezināms (3%).

Novērošanas perioda ilguma mediāna bija 25,68 mēneši. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 2. tabulā. Trīsdesmit procenti (n = 30) pacientu saņēma otru indukcijas kursu.

2. tabula2. Efektivitātes rezultāti pētījumā QUILT-3.032

	ANKTIVA ar BCG (n=100)
Pilnīga atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	71% (61; 80)
Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma (DoR) mediāna (n=71)	26,6 mēneši (13,0; 49,9)
Laika perioda diapazons mēnešos ^a	0,0; 54+ mēneši
CR rādītājs personām ar atbildes reakciju pēc 12 un 24 mēnešiem	
% (n) ar CR pēc 12 mēnešiem	66% (47/71)
% (n) ar CR pēc 24 mēnešiem	42% (30/71)

+ apzīmē nepārtrauktu atbildes reakciju.

^a pamatojoties uz 71 pacienta, kuri sasniegta pilnīgu atbildes reakciju jebkurā laikā, datiem; atspoguļo laika periodu no brīža, kad tika sasniegta pilnīga atbildes reakcija.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ANKTIVA visās pediatrikās populācijas apakšgrupās urīnpūšļa vēža ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc apstiprinātās ieteicamās devas lietošanas nogapendekīna alfa inbakicepta (ANKTIVA) sistēmiskā iedarbība visiem pacientiem bija mazāka par 100 pg/ml. Šis rādītājs visiem pacientiem bija mazāks par kvantitatīvās noteikšanas robežvērtību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par toksicitāti, izmantojot intravenozu vai subkutānu ievadīšanu, neliecina par īpašu risku cilvēkam, jo nogapendekīna alfa inbakicepta (ANKTIVA) sistēmiskā iedarbība pēc intravezikālas ievadīšanas ir nenoīmīga.

ANKTIVA reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Uzskata, ka IL-15 ceļš ir iesaistīts tolerances nodrošināšanā pret augli grūtniecības laikā. Grūsnu peļu un žurku modeļos ir pierādīts sekundārs IL-15 signālu nosūtīšanas mehānisms, kas palielina dabisko galējāšūnu daudzumu dzemdē. Tas veido gamma interferonu (IFN- γ), kas izjauc mātītes toleranci pret augli un palielina embriofetālo zudumu.

Nogapendekīna alfa inbakicepta (ANKTIVA) fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. 13 nedēļu un 1 mēnesi ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā attiecīgi žurkām un pērtiķiem nebija būtiskas ietekmes uz mātīšu un tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Tomēr pērtiķi nebija sasnieguši dzimumgatavību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Kālija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas perioda laikā ANKTIVA maisījumam ar:

- OncoTICE ir pierādīta līdz 2 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas;
- BCG-medac ir pierādīta līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas.

ANKTIVA ir pētīts tikai ar OncoTICE un BCG-medac.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties, izņemot, ja atvēršana/sagatavošana/atšķaidīšana ir notikusi apstākļos, kas izslēdz bakteriāla piesārņojuma risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas perioda laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,4 ml šķīduma stikla flakonā ar seruma aizbāzni (hlorbutila elastomērs ar Flurotec B2-40 pārklājumu) un alumīnija sakausējuma noslēgu, kas satur dzeltenu plastmasas polipropilēna noplēšamu vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 vienas devas flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja to atļauj šķīdums un iepakojums, parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur daļiņas un vai nav mainījušas krāsu. Izmetiet flakonu, ja tajā ir redzamas daļiņas.

BCG suspensija ir jāsagatavo atbilstoši ražotāja norādījumiem attiecīgajā izmantoto BCG zāļu aprakstā. Drīkst lietot tikai OncoTICE un BCG-medac.

Jāpaņem ANKTIVA flakons (nekratīt), jānoņem noplēšamais vāciņš un jādezinficē aizbāznis. Jāievelk 0,4 ml ANKTIVA, izmantojot sterilu adatu un šļirci (1-3 ml). Izmantojot tīru metodi, nekavējoties jāpievieno ANKTIVA nātrija hlorīda šķīdumam, kas satur BCG suspensiju, izmantojot atbilstošus savienotājus un/vai starpsienu (ja nepieciešams) atkarībā no BCG suspensijai izmantotā fizioloģiskā šķīduma iepakojuma. Viegli jā sajauc suspensija.

Viss izlietais ANKTIVA BCG maisījums jānotīra, vismaz 10 minūtes pārklājot zonu ar papīra dvieļiem, kas samitrināti tuberkulocīdā dezinfekcijas līdzeklī. Ar neizlieto ANKTIVA un BCG šķīdumu, kā arī visu aprīkojumu, piederumiem un traukiem, kas saskaras ar to, jārīkojas un tie jālikvidē kā bioloģiski bīstami atkritumi.

Nejauša saskare ar ANKTIVA BCG maisījumu var notikt nejaušas ievadīšanas gadījumā, saskaroties ar vaļēju brūci vai norijot ANKTIVA un BCG. Saskarei nevajadzētu izraisīt būtisku veselības kaitējumu veselām personām. Tomēr, ja pastāv aizdomas par nejaušu ievadīšanu sev, negadījuma brīdī un pēc sešām nedēļām ieteicams veikt PPD ādas testu, lai noteiktu ādas testa konversiju.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu sagatavošanas vai lietošanas

Individuālā aizsargaprīkojuma lietošanas standarta piesardzības pasākumi ir tādi paši, kā lietojot BCG. ANKTIVA nav nepieciešami papildu piesardzības pasākumi, kas atšķiras no BCG izmantotajiem piesardzības pasākumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2002/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu nogapendekīna alfa inbakicepta efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) pieaugušu pacientu ar BCG rezistentu urīnpūšļa vēzi bez muskuļu invāzijas (<i>non-muscle invasive bladder cancer</i> , NMIBC) <i>carcinoma in situ</i> (CIS) ar papillāriem audzējiem vai bez tiem ārstēšanai, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šobrīd notiekoša, atklāta, randomizēta 2.b fāzes pētījuma QUILT-2.005 rezultāti, kurā tiek izvērtēta intravezikāli lietojama BCG kombinācijā ar nogapendikīna alfa inbakiceptu efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar BCG monoterapiju pacientiem ar NMIBC, kas iepriekš nav saņēmuši BCG terapiju.	2027. gada 30. jūnijs
Lai apstiprinātu nogapendekīna alfa inbakicepta efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) pieaugušu pacientu ar BCG rezistentu urīnpūšļa vēzi bez muskuļu invāzijas (<i>non-muscle invasive bladder cancer</i> , NMIBC) <i>carcinoma in situ</i> (CIS) ar papillāriem audzējiem vai bez tiem ārstēšanai, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šobrīd notiekoša, atklāta, vienas grupas II/III fāzes pētījuma QUILT-3.032 pacientu galīgie rezultāti, kas ietver 5 gadu novērošanas perioda datus.	2029. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ANKTIVA 400 mikrogrami koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai
nogapendekin alfa inbakicept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons (0,4 ml) satur 400 mikrogramus nogapendekīna alfa inbakicepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai
1 vienas devas flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravezikālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Informāciju par sagatavotu zāļu derīguma termiņu skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2002/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ANKTIVA 400 µg koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai
nogapendekin alfa inbakicept
Intravezikālai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,4 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

ANKTIVA 400 mikrogrami koncentrāts intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai *nogapendekīn alfa inbakicept*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ANKTIVA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ANKTIVA ievadīšanas
3. Kā ievada ANKTIVA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ANKTIVA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ANKTIVA un kādam nolūkam to lieto

ANKTIVA satur aktīvo vielu nogapendekīna alfa inbakiceptu.

ANKTIVA lieto pieaugušajiem, lai ārstētu urīnpūšļa vēzi, kas nav izplatījies ārpus urīnpūšļa. To izmanto pieaugušajiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar *Calmette-Guérin* baktēriju (*Bacillus Calmette-Guérin*).

ANKTIVA izmanto kopā ar BCG, un abas zāles ievada caur urīnizvadkanālu urīnpūslī. Sīkāku informāciju par BCG skatīt Jums nozīmēto BCG zāļu lietošanas instrukcijā.

Kā ANKTIVA darbojas

ANKTIVA aktīvā viela – nogapendekīna alfa inbakicepts - darbojas, piesaistoties pie imūnās sistēmas olbaltumvielas, kas zināma kā interleikīna-15 (IL-15) receptors. Tas aktivizē imūnās sistēmas šūnas, kas vērsas pret vēža šūnām un tās iznīcina.

2. Kas Jums jāzina pirms ANKTIVA ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt ANKTIVA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nogapendekīna alfa inbakiceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāv vēža progresēšanas risks, ja pēc ārstēšanas ar šīm zālēm tiek atlikta operācija, kas paredzēta visa urīnpūšļa vai tā daļas izņemšanai.

Bērni un pusaudži

ANKTIVA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta. Jums nedrīkst ievadīt šīs zāles, ja esat jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un ANKTIVA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārstēšana ar ANKTIVA grūtniecības laikā nav ieteicama. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāles var kaitēt auglim.

Barošana ar krūti

ANKTIVA var lietot barošanas ar krūti laikā.

Kontracepcija

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā ar ANKTIVA un vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas (dzimstības kontroles) metode. Ārsts Jums pastāstīs par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar ANKTIVA neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

ANKTIVA satur kāliju un nātriju

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā ievada ANKTIVA

ANKTIVA Jums ievadīs apmācīts veselības aprūpes speciālists.

Ieteicamā ANKTIVA deva ir 400 mikrogrami. Šīs zāles lieto kopā ar BCG.

Lietošana

4 stundas pirms zāļu ievadīšanas nedzeriet nekādus šķidrumus. ANKTIVA ievada kopā ar BCG kā intravezikālu instilāciju – tā ir šķidru zāļu ievadīšana tieši urīnpūslī, izmantojot tievu, lokanu caurulīti (katetru), kas ievietota urīnizvadkanālā (kanāls, caur kuru urīns izplūst no urīnpūšļa). Pēc ANKTIVA un BCG ievadīšanas urīnpūslī, katetru izņem no urīnizvadkanāla.

Jums jānogaida 2 stundas pēc zāļu ievadīšanas un tad Jūs varat iztukšot urīnpūsli (t.i., urinēt). Ja nevarēsiet noturēt maisījumu urīnpūslī divas stundas, Jums atļaus urīnpūsli iztukšot ātrāk bez atkārtotas devas lietošanas.

Ārstēšanas ilgums

Indukcijas terapija

- Jūs saņemsiet vienu ANKTIVA un BCG devu vienu reizi nedēļā 6 nedēļas. To sauc par indukcijas terapiju.

Ja pirmais indukcijas terapijas kurss pilnībā neiedarbosies pēc 3 mēnešiem, Jums var nozīmēt otru ANKTIVA un BCG kursu (sauc par atkārtotu indukciju) vienu reizi nedēļā vēl 6 nedēļas.

Uzturošā terapija

- Ja indukcijas terapija būs veiksmīga, Jūs saņemsiet vienu ANKTIVA un BCG devu vienu reizi nedēļā 3 nedēļas 4., 7., 10., 13. un 19. mēnesī. Tās būs papildus 15 uzturošās devas.

- Ja 25. mēnesī vai vēlāk netiks atklātas vēža pazīmes, Jūs varat saņemt ANKTIVA un BCG vienu reizi nedēļā 3 nedēļas 25., 31. un 37. mēnesī. Papildus var ievadīt ne vairāk kā 9 devas. Jūsu audzēja atbildes reakciju uz ārstēšanu novērtēs vismaz vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem laika periodā līdz 24 mēnešiem.
- Ārsts var ieteikt pārtraukt ANKTIVA ar BCG lietošanu šādos gadījumos:
 - o ja slimība saglabājas pēc atkārtotas indukcijas terapijas;
 - o ja slimība atgriežas vai pasliktinās;
 - o ja Jums rodas nopietnas blakusparādības vai
 - o ja Jūs esat saņēmis ārstēšanu 37 mēnešus.

Ja pārtraucat lietot ANKTIVA

Nepārtraucat ārstēšanu ar šīm zālēm, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pacientiem, kuri lietoja ANKTIVA kopā ar BCG, novēroja turpmāk minētās blakusparādības.

Ārstēšanas laikā, kamēr zāles atrodas urīnpūslī vai pēc urinēšanas, var rasties urīnpūšļa kairinājums (piemēram, dedzināšana vai diskomforts). Laikā līdz 24 stundām pēc ārstēšanas urīnam var būt arī asins piejaukums. Šie simptomi parasti ir viegli un pārejoši. **Ja simptomi ir smagi vai ilgstoši, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.**

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīga vai nepatīkama urinācija (dizūrija);
- bieža urinācija ar mazām porcijām (polakiūrija);
- asins piejaukums urīnam (hematūrija) un urīnpūšļa iekaisums ar asiņošanu (hemorāģisks cistīts);
- pēkšņa, spēcīga nepieciešamība urinēt (neatliekama urinēšana);
- nogurums;
- urīnceļu infekcija;
- drebuļi;
- drudzis (pireksija);
- muskuloskeletālas sāpes, muguras sāpes, sāpes sānos un sāpes rokās vai kājās.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pēkšņa urīnpūšļa savilkšanās (urīnpūšļa spazma), apgrūtināta urīnpūšļa iztukšošana (urīna aizture), apgrūtināts urinēšanas sākums, pārmērīga urinācija nakts laikā (niktūrija), apakšējo urīnceļu simptomi, samazināta urīna plūsma (vāja urīna plūsma), nespēja kontrolēt urinēšanu (urīna nesaturēšana), urīnpūšļa iekaisums (cistīts), urīnpūšļa iekaisums, ko neizraisa infekcija (neinfekciozs cistīts), sāpes urīnceļos, nepatīkama sajūta urīnceļos, sāpes urīnpūslī, nepatīkama sajūta urīnpūslī, urīnpūšļa kairinājums, neatliekama un nekontrolējama nepieciešamība urinēt (neatliekama urīna nesaturēšana), baltās asins šūnas urīnā (leikocitūrija), vēža šūnas urīnā;
- elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana (aizdusa), sāpes krūškurvī;
- pietūkuši limfmezgli (limfadenopātija);
- slikta dūša;
- svīšana naktīs;
- caureja;
- galvassāpes;
- samazināta ēstgriba;
- ādas nieze (nieze);
- izsitumi;
- muskuļu vājums;

- sāpes dzimumlocekļī, dedzinoša sajūta dzimumlocekļī, priekšdziedzera iekaisums (prostatīts), neļāundabīga priekšdziedzera palielināšanās (labdabīga priekšdziedzera hiperplāzija), vulvovagināla dedzinoša sajūta;
- dehidratācija;
- vemšana;
- gripai līdzīga slimība;
- baktērijas urīnā bez simptomiem (asimptomātiska bakteriūrija) un pozitīvs urīna bakterioloģiskais tests (bakteriūrija);
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), mazs sarkano asins šūnu skaits, ko izraisījušas neparasti lielas sarkanās asins šūnas (makrocitāra anēmija), kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asins analīzē, palielināts balto asins šūnu skaits asinīs (leikocitoze), baktērijas asinīs (bakterēmija);
- reibonis;
- aizcietējums;
- muskuļu sāpes/sāpīgums un sāpes (mialģija), sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā un sāpes tieši virs iegurņa kaula (suprapubiskas sāpes);
- locītavu sāpes (artralģija);
- vispārēja organisma infekcija (sepsē).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināta nieru filtrācija (samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums);
- izmaiņas urīnā;
- paaugstināts vielmaiņas galaproduktu līmenis asinīs (palielināts urīnvielas līmenis asinīs);
- bieža urinācija (poliūrija);
- neparasta šķidruma izdalīšanās no dzimumlocekļa (izdalījumi no dzimumlocekļa);
- sāpes locītavās (artrīts);
- sāpīgums ārstēšanas vietā (sāpes instilācijas vietā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ANKTIVA

ANKTIVA uzglabā slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ANKTIVA satur

- Aktīvā viela ir nogapendekīna alfa inbakicepts. Viens 0,4 ml flakons satur 400 mikrogramus nogapendekīna alfa inbakicepta.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidrogēnfosfāts, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un nātrijs hidroksīds. Skatīt 2. punktu “ANKTIVA satur kāliju un nātriju”.

ANKTIVA ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir dzidrs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Zāles ir pieejamas kastītē, kas satur 1 vienas devas flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
ImmunityBio Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2, Īrija, D02 A342

Ražotājs
Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Zāļu ievadīšana

ANKTIVA ieteicamā deva ir 400 mikrogrami, ko ievada maisījumā ar BCG ieteicamajā devā 50 ml intravezikāli urīnpūslī ar katetru. Pēc instilācijas pabeigšanas katetrs tiek izņemts. ANKTIVA maisījumu ar BCG maisījumu notur urīnpūslī 2 stundas un pēc tam iztukšo urīnpūsli. Pacienti, kuri nespēj noturēt suspensiju urīnpūslī 2 stundas, drīkst iztukšot urīnpūsli ātrāk, ja nepieciešams. Neatkārtojiet devas ievadīšanu, ja pacients iztukšo urīnpūsli, pirms ir pagājušas 2 stundas.

Informāciju par zāļu noturēšanu urīnpūslī un pacienta pozicionēšanu urīnpūšļa instilācijas laikā skatīt BCG zāļu aprakstā.

Stabilitāte lietošanas perioda laikā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas perioda laikā ANKTIVA maisījumam ar:

- OncoTICE ir pierādīta līdz 2 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas;
- BCG-medac ir pierādīta līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas.

ANKTIVA ir pētīts tikai ar OncoTICE un BCG-medac.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties, izņemot, ja atvēršana/sagatavošana/atšķaidīšana ir notikusi apstākļos, kas izslēdz bakteriāla piesārņojuma risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas perioda laikā atbild lietotājs.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja to atļauj šķīdums un tvertne, parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur daļiņas un vai nav mainījušas krāsu. Izmetiet flakonu, ja tajā ir redzamas daļiņas.

Sagatavojiet BCG suspensiju atbilstoši ražotāja norādījumiem attiecīgajā izmantoto BCG zāļu aprakstā. Drīkst lietot tikai OncoTICE un BCG-medac.

Jāpaņem ANKTIVA flakons (nekratīt), jānoņem noplēšamais vāciņš un jādezinficē aizbāznis. Jāievelk 0,4 ml ANKTIVA, izmantojot sterilu adatu un šļirci (1-3 ml). Izmantojot tīru metodi, nekavējoties jāpievieno ANKTIVA nātrija hlorīda šķīdumam, kas satur BCG suspensiju, izmantojot atbilstošus savienotājus un/vai starpsienu (ja nepieciešams) atkarībā no BCG suspensijai izmantotā fizioloģiskā šķīduma iepakojuma. Viegli sajauciet suspensiju.

Viss izlietais ANKTIVA BCG maisījums jānotīra, vismaz 10 minūtes pārklājot zonu ar papīra dvieļiem, kas samitrināti tuberkulocīdā dezinfekcijas līdzeklī. Ar neizlietoto ANKTIVA un BCG šķīdumu, kā arī visu aprīkojumu, piederumiem un traukiem, kas saskaras ar to, jārīkojas un tie jālikvidē kā bioloģiski bīstami atkritumi.

Nejauša saskare ar ANKTIVA BCG maisījumu var notikt nejaušas ievadīšanas gadījumā, saskaroties ar vaļēju brūci vai norijot ANKTIVA un BCG. Saskarei nevajadzētu izraisīt būtisku veselības kaitējumu veselām personām. Tomēr, ja pastāv aizdomas par nejaušu ievadīšanu sev, negadījuma brīdī un pēc sešām nedēļām ieteicams veikt PPD ādas testu, lai noteiktu ādas testa konversiju.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu sagatavošanas vai lietošanas

Individuālā aizsargaprīkojuma lietošanas standarta piesardzības pasākumi ir tādi paši, kā lietojot BCG. ANKTIVA nav nepieciešami papildu piesardzības pasākumi, kas atšķiras no BCG izmantotajiem piesardzības pasākumiem.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.