

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ANKTIVA 400 mikrogramma konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżieqa żgħira

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed (0.4 mL) fih 400 mikrogramma nogapendekin alfa inbakiept.

Nogapendekin alfa inbakiept huwa kumpless li jikkonsisti f'żewġ nogapendekin alfa marbuta ma' inbakiept, prodott f'linja ta' ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO-K1, *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija rikombinanti.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżieqa żgħira.

Nogapendekin alfa inbakiept huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safra, b'pH ta' 7.4.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ANKTIVA flimkien ma' Bacillus Calmette-Guérin (BCG) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-bużżieqa tal-awrina li ma jinvadix il-muskoli (NMIBC, *non-muscle invasive bladder cancer*) li ma jirrispondix għall-BCG b'karċinoma in situ (CIS, *carcinoma in situ*) b'tumuri papillari jew mingħajrhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Terapija ta' induzzjoni

ANKTIVA huwa rakkomandat f'doża ta' 400 mikrogramma; mogħti ġol-bużżieqa żgħira bħala tahlita ma' BCG rakkomandata f'doża ta' 50 mL darba fil-ġimgħa għal 6 ġimgħat. Kors ieħor ta' induzzjoni (induzzjoni mill-ġdid) jista' jingħata f'każ ta' CIS residwa +/- Ta ta' grad Għoli fl-ewwel valutazzjoni wara l-induzzjoni (f'ġimgħa 12) (ara sezzjoni 4.4. dwar il-konsiderazzjoni mill-ġdid ta' ċistektomija f'pazjenti b'marda residwa). Ara sezzjoni 5.1 għall-proprjetajiet farmakodinamiċi.

Terapija ta' manteniment

Wara t-terapija ta' induzzjoni b'BCG u ANKTIVA, għal pazjenti mingħajr marda jew Ta ta' grad baxx, huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla b'doża ta' 400 mikrogramma mogħtija għol-bużżieqa żgħira ma' BCG darba fil-gimgha għal 3 gimghat konsekuttivi fix-xhur 4, 7, 10, 13 u 19 (għal total ta' 15-il doża).

Il-preżenza ta' Ta ta' grad baxx teħtieġ proċedura ta' risezzjoni transuretrali ta' tumur tal-bużżieqa tal-awrina (TURBT, *transurethral resection of bladder tumour*) qabel l-instillazzjoni. It-trattament jista' jiġi pospost għal sa 28 jum wara l-proċedura TURBT jekk ikun meħtieġ. Għal pazjenti b'rispons sħiħ kontinwu kif definit minn riżultati negattivi għal ċistoskopija [b'TURBT/bijopsiji kif applikabbli] u ċitoloġija tal-awrina f'xahar 25 u aktar tard, jistgħu jingħataw instillazzjonijiet ta' manteniment b'ANKTIVA u BCG darba fil-gimgha għal 3 gimghat konsekuttivi fix-xhur 25, 31, u 37 għal massimu ta' 9 instillazzjonijiet addizzjonali. L-evalwazzjoni tal-istat tat-tumur għandha ssir kull 3 xhur għal perjodu massimu ta' 24 xahar. L-evalwazzjoni għal rispons kontinwu lil hinn minn xahar 24 hija skont l-istandards tal-komunità lokali.

It-tul ta' żmien rakkomandat tat-trattament huwa sakemm il-marda tippersisti wara l-aħħar ċiklu ta' induzzjoni (l-ewwel induzzjoni, jew jekk tingħata, it-tieni induzzjoni), il-marda terġa' tfeġġ jew tipprogrressa (CIS ġdida u/jew kwalunkwe marda T1 jew akbar), isseħħ tossiċità inaċċettabbli, jew tul massimu ta' trattament ta' 37 xahar.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fil-popolazzjoni anzjana.

Indeboliment tal-fwied u/jew tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u/jew tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ANKTIVA fil-popolazzjoni pedjatrika fi tfal minn età ta' 0 sa inqas minn 18-il sena fl-indikazzjoni ta' NMIBC CIS li ma tirrispondix għal BCG b'tumuri papillari jew mingħajrhom.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu għol-bużżieqa żgħira.

Thawwadx.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata għol-bużżieqa żgħira, ara sezzjoni 6.6.

ANKTIVA jingħata għol-bużżieqa żgħira ma' BCG fil-bużżieqa tal-awrina permezz ta' kateter. Qabbad kateter direttament mal-kontenitur tas-suspensjoni jew billi tuża siringa ta' 50 mL imqabbda ma' labra/konnettur ta' daqs xieraq, iġbed it-taħlita ta' 50 mL ANKTIVA flimkien ma' BCG u waħhalha ma' kateter tal-awrina. Għaddi t-taħlita mill-kateter tal-awrina u fil-bużżieqa tal-awrina.

Wara li titlesta l-instillazzjoni, il-kateter jitneħħa. It-taħlita ta' ANKTIVA flimkien ma' BCG tinzamm fil-bużżieqa tal-awrina għal saġhtejn u mbagħad titneħħa. Pazjenti li ma jistgħux iżommu s-suspensjoni għal saġhtejn għandhom jiġihallaw jgħaddu l-awrina qabel, jekk ikun meħtieġ. Id-doża m'għandhiex tiġi ripetuta jekk il-pazjent jgħaddi l-awrina qabel saġhtejn.

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-BCG għal informazzjoni dwar ir-ritenzjoni fil-bużżeġa tal-awrina u l-pożizzjoni tal-pazjent waqt l-instillazzjoni fil-bużżeġa tal-awrina.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Użu għal ġol-bużżeġa żgħira biss. ANKTIVA M'GHANDUX jinghata permezz ta' użu taht il-ġilda jew ġol-vina jew ġol-muskoli.

Infezzjonijiet/reazzjonijiet sistemici severi bil-BCG

Il-possibbiltà ta' infezzjonijiet sistemici severi bil-BCG bil-htieġa ta' terapija kontra t-tuberkulożi għandha tiġi kkunsidrata qabel ma tinbeda t-terapija bil-BCG. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-BCG speċifiku li qed jintuża.

Riskju ta' progressjoni għal kanċer tal-bużżeġa tal-awrina li jinvadi l-muskoli u metastatiku b'ċistektomija mdewma

L-ittardjar ta' ċistektomija f'pazjenti b'NMIBC li ma jirrispondix għall-BCG b'CIS, b'tumuri papillari jew mingħajrhom, ittrattati b'terapija b'ANKTIVA flimkien ma' BCG jista' jwassal għall-iżvilupp ta' kanċer tal-bużżeġa tal-awrina li jinvadi l-muskoli jew metastatiku.

Mill-100 pazjent evalwabbli b'CIS li ma tirrispondix għall-BCG ittrattati b'ANKTIVA flimkien ma' BCG f'QUILT-3.032, 10% (n=10; CI ta' 95% 4.9-17.6%), żviluppaw kanċer tal-bużżeġa tal-awrina li jinvadi l-muskoli (T2 jew akbar), inklużi 2 każijiet li sehhew matul il-perjodu ta' trattament. Fost dawn l-10 pazjenti, 3 kisbu rispons sħiħ (CR, *complete response*) qabel il-progressjoni (perjodu ta' trattament 16.1-108.0 ġimgħat), filwaqt li 7 ma kinux laħqu CR (perjodu ta' trattament 5.3-24.1 ġimgħat). Erbgha minn dawn is-7 individwi mingħajr CR irċewew it-tieni induzzjoni (induzzjoni mill-ġdid). Erba' pazjenti kellhom progressjoni determinata meta saret iċ-ċistektomija. Iż-żmien medjan bejn id-determinazzjoni ta' CIS persistenti jew rikorrenti u l-progressjoni għal marda li tinvasi l-muskoli kien ta' 224 jum (firxa: 0-854). Fost il-parteeipanti kollha fl-istudju QUILT-3.032 b'sa 63.5 xhur ta' segwitu, 5% tal-parteeipanti żviluppaw marda metastatika fi żmien 24 xahar (ebda wiehed fi 12-il xahar). Progressjoni għal marda li tinvasi l-muskoli jew metastatika sehhiet f'hamsa minn sebghin (5/70) pazjent li ma ġewx indotti mill-ġdid, u f'hamsa minn tletin (5/30) pazjenti li rċewew it-tieni kors ta' induzzjoni (induzzjoni mill-ġdid).

F'pazjenti li rċewew induzzjoni mill-ġdid (n=30, 30%) ir-rata ta' CR kienet ta' 50% (CI ta' 95%: 31.3, 68.7) u t-tul tar-rispons sħiħ (DoR, duration of complete response) kien ta' 12.0-il xahar (CI ta' 95%: 3.9, 21.5). Fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kellhomx bżonn induzzjoni mill-ġdid (n=70), ir-rata ta' CR kienet ta' 80% (CI ta' 95%: 68.7, 88.6) u d-DoR kien ta' 28.7 xhur (CI ta' 95%: 20.7, ma ntlahaqx).

Jekk il-pazjenti b'CIS li huma medikament eligibbli għal ċistektomija ma kisbux CR (nuqqas ta' marda jew Ta ta' grad baxx) għat-trattament wara kors ta' induzzjoni ta' ANKTIVA flimkien ma' BCG fl-evalwazzjoni fit-12-il ġimgħa, għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid ċistektomija bħala alternattiva għall-induzzjoni mill-ġdid (ara sezzjoni 4.2). Ir-riskju li jiżviluppa kanċer tal-bużżeġa tal-awrina li jinvadi l-muskoli jew metastatiku jiżdied aktar ma tiġi posposta ċ-ċistektomija fil-preżenza ta' CIS persistenti.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa ġimgħa wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu tat-trattament f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'ANKTIVA; madankollu, f'mudelli tat-tqala fil-ġrieden, il-mogħdija IL-15 iżżid iċ-ċelluli qattela naturali tal-utru, u b'hekk tipproduċi interferon-gamma (IFN- γ). Dan ifixkel it-tolleranza materna għall-fetu u jirriżulta f'żieda fit-telf embrijo-fetali (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali. It-trattament mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumuex jużaw kontraċettivi effettivi.

Treddigh

Mhu mistenni l-ebda effett fuq trabi li qegħdin jiġu mreddghin peress li l-esponiment sistemiku (ara sezzjoni 5.2) tal-mara li qed tredda' għal nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) wara għoti ġol-bużżieqa żgħira huwa negligibbli (taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni). M'hemmx l-ebda *data* dwar il-preżenza ta' nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) fil-ħalib tas-sider, jew l-effetti fuq it-tarbija li qed tiġi mredda' jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib. It-trattament jista' jintuża' waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx l-ebda *data* klinika dwar l-effetti tat-trattament fuq il-fertilità. Mhu mistenni l-ebda effett fuq il-fertilità peress li l-esponiment sistemiku għal nogapendekin alfa inbakicept wara l-għoti ġol-bużżieqa żgħira huwa taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

It-trattament m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni għall-medicina minn QUILT-3.032 kienu: disurja (35%), ematurja (35%), pollakjurja (32%), infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (24%), urġenza biex tghaddi l-awrina (22%), gheja (20%), tertir ta' bard (13%), uġiġh muskuloskelettriku (11%) u deni (10%). Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina pprezentati jistgħu ma jkunux attribwibbli għal kollox għall-medicina biss iżda jistgħu jinkludu kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew minn medicini oħra użati f'kombinazzjoni.

Aktar minn pazjent wieħed esperjenza r-reazzjonijiet avversi ta' grad ≥ 3 li ġejjin: infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (4 pazjenti, 2%), batteremija (2 pazjenti, 1%), sepsis (2 pazjenti, 1%), ematurja (5 pazjenti, 3%), uġiġh muskuloskelettriku (2 pazjenti, 1%) u mijalgja (2 pazjenti, 1%).

Aktar minn pazjent wieħed esperjenza r-reazzjonijiet avversi serji li ġejjin: infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina (3 pazjenti, 2%), batteremija (2 pazjenti, 1%), ematurja (5 pazjenti, 3%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 1 telenka r-reazzjonijiet avversi fi studju kliniku (n=180) fejn ANKTIVA flimkien ma' BCG ingħata lil individwi (ta' bejn 46 u 93 sena).

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ġiet determinata skont il-kriterji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma mniżżla skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi tal-MedDRA (SOC, *System Organ Class*) u skont il-frekwenza.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi b'ANKTIVA flimkien ma' BCG

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju
	Komuni	Ċistite, Batterjurja ^a , Batteremija, Sepsis
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija ^b , Lewkoċitosi, Limfadenopatija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Nuqqas ta' aptit, Deidratazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Sturdament, Uġiġh ta' ras
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Qtuġh ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dijarea, Dardir, Uġiġh addominali ^c , Stitikezza, Rimettar
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Tegħreq billejl, Hakk, Raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Uġiġh muskolu-skelettriku ^d

	Komuni	Mijaġġja ^c , Artraġġja, Dgħufija fil-muskoli
	Mhux komuni	Artrite
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni ħafna	Ematurja ^f , Disurja, Pollakjurja, Urgenza biex tghaddi l-awrina
	Komuni	Spazmi fil-bużżieqa tal-awrina, Ċistite mhux infettiva, Tghaddi l-awrina b'mod frekwenti bil-lejl, Inkontinenza urinarka, Ugħigh fil-passaġġ tal-awrina ^g , Żamma tal-awrina, Ugħigh fil-bużżieqa tal-awrina ^h , Bżonn bla kontroll li tghaddi l-awrina, Sintomi fil-passaġġ t'isfel tal-awrina, Eżitazzjoni biex tghaddi l-awrina, Tnaqqis fil-fluss tal-awrina, Lewkoċiturja ⁱ
	Mhux komuni	Anormalità fl-awrina, Poliurja, Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, Żieda fl-urea fid-demm
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Ugħigh fl-organi ġenitali ^j , Prostatite, Iperplażja beninna tal-prostata
	Mhux komuni	Tnixxija mill-pene
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja, Tertir ta' bard, Deni
	Komuni	Marda tixbah l-influwenza, Ugħigh fis-sider
	Mhux komuni	Ugħigh fis-sit tal-instillazzjoni
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm, Ċelluli tal-kanċer preżenti fl-awrina
^a tinkludi batterjurja, batterjurja asintomatika u test tal-batterja pożittiv ^b tinkludi anemija u anemija makroċitika ^c jinkludi ugħigh addominali, ugħigh fil-parti t'isfel tal-addome u ugħigh suprapubiku ^d jinkludi ugħigh muskolu-skelettriku, ugħigh fid-dahar, ugħigh fil-ġenb u ugħigh fl-estremittajiet ^e tinkludi mijaġġja u ugħigh ^f tinkludi ematurja, ċistite emorraġika u l-preżenza ta' demm fl-awrina ^g ugħigh fil-passaġġ tal-awrina u skumdità fil-passaġġ tal-awrina ^h jinkludi ugħigh, skumdità u irritazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina ⁱ tinkludi lewkoċiturja u ċelluli bojod tad-demm fl-awrina ^j jinkludi ugħigh fil-pene, sensazzjoni ta' ħruq fil-pene, sensazzjoni ta' ħruq vulvovaginali		

Avvenimenti avversi relatati mas-sistema immunitarja

Minhabba l-mekkanizmu ta' attivazzjoni tas-sistema immunitarja ta' nogapendekin alfa inabakicept, ma jistgħux jiġu esklużi tossiċitajiet relatati mas-sistema immunitarja, għalkemm l-esponiment sistemiku wara l-għoti ġol-bużżieqa żgħira huwa taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* li tindika li doża eċċessiva tista' twassal għal xi sintomi oħra għajr l-effetti mhux mixtieqa deskritti. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Interleukins, Kodiċi ATC: L03AC03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nogapendekin alfa inbakicept huwa agonist tar-riċettur IL-15. IL-15 jgħaddi sinjali permezz ta' riċettur eterotrimeriku li huwa magħmul mis-subunità tal-katina gamma komuni (γ c), is-subunità tal-katina beta (β c) u s-subunità alfa speċifika għall-IL-15, ir-riċettur IL-15 α . IL-15 huwa trans-preżentat mir-riċettur IL-15 α lir-riċettur kondiviz IL-2/IL-15 (β c u γ c) fuq il-wieċ taċ-ċelluli T CD4+ u CD8+ u ċ-ċelluli NK.

L-irbit ta' nogapendekin alfa inbakicept mar-riċettur tiegħu jirriżulta fi proliferazzjoni u attivazzjoni ta' ċelluli NK, CD4+, CD8+ u ċelluli T tal-memorja mingħajr proliferazzjoni ta' ċelluli Treg immunosoppressivi.

Effetti farmakodinamiċi

Immunogeniċità

Fil-Fażi 2b ta' QUILT-2.005, 5% tal-individwi kellhom antikorpi kontra l-mediċina li ħarġu mit-trattament. F'QUILT-3.032, 3% tal-individwi kellhom antikorpi kontra l-mediċina li ħarġu mit-trattament.

Ma giet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà. Madankollu, id-*data* hija limitata.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja tat-trattament giet evalwata f'QUILT-3.032, prova b'fergħa waħda, open-label, multicentrika f'100 adult b'NMIBC b'CIS, ta' riskju għoli, li ma tirrispondiex għall-BCG, b'marda papillari Ta/T1 jew mingħajrha wara risezzjoni transuretrali.

NMIBC CIS ta' riskju għoli li ma tirrispondiex għall-BCG giet definita bħala CIS persistenti jew rikorrenti waħedha jew b'marda Ta/T1 fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta' terapija adegwata bil-BCG. Terapija adegwata bil-BCG giet definita bħala l-ghoti ta' mill-inqas 5 minn 6 dożi ta' kors ta' induzzjoni inizjali flimkien ma' mill-inqas 2 minn 3 dożi ta' terapija ta' manteniment jew mill-inqas 2 minn 6 dożi ta' kors ta' induzzjoni ieħor. Qabel it-trattament, il-pazjenti kollha b'marda Ta jew T1 kienu għaddew minn risezzjoni transuretrali tat-tumur tal-bużżieqa tal-awrina (TURBT, *transurethral resection of bladder tumour*) biex titneħħa l-marda kollha li setgħet titneħħa. Giet permessa CIS residwa li ma setgħetx tiġi soġġetta għal risezzjoni shiħa, fulgurazzjoni jew kawterizzazzjoni. L-

istudju eskluda pazjenti bi storja medika jew evidenza ta' kanċer tal-bużżeġa tal-awrina li jinvadi l-muskoli (jiġifieri, T2, T3, T4), lokalment avanzat, metastatiku u/jew barra l-bużżeġa tal-awrina (jiġifieri, fl-uretra, il-ureter jew il-pelvi renali) u pazjenti immunokompromessi b'terapija bl-isterojdi sistemika kronika kontinwa (> 10 mg prednisone orali kuljum jew ekwivalenti).

Il-pazjenti rċewew 400 mikrogramma ANKTIVA flimkien ma' BCG kull ġimgħa għal 6 ġimgħat konsekuttivi matul il-perjodu ta' trattament ta' induzzjoni u mbagħad darba fil-ġimgħa kull 3 ġimgħat wara 4, 7, 10, 13 u 19-il xahar (għal total ta' 15-il doża) għal pazjenti mingħajr marda Ta jew b'marda Ta ta' grad baxx. Il-preżenza ta' marda Ta ta' grad baxx kienet teħtieġ proċedura TURBT qabel l-instillazzjoni. Kien permess dewmien fit-trattament sa massimu ta' 28 jum wara TURBT/bijopsija jekk meħtieġ. Pazjenti b'CIS persistenti jew marda Ta ta' grad għoli wara 3 xhur kienu eligibbli biex jirċievu t-tieni kors ta' induzzjoni. Pazjenti b'CR kontinwu, kif definit minn riżultati negattivi għal ċistoskopija (b'TURBT/bijopsiji kif applikabbli) u ċitoloġija tal-awrina wara 25 xahar kienu eligibbli biex jirċievu instillazzjonijiet addizzjonali darba fil-ġimgħa kull 3 ġimgħat konsekuttivi fix-xhur 25, 31 u 37 għal massimu ta' 9 instillazzjonijiet addizzjonali. L-evalwazzjoni tal-istat tat-tumur saret kull 3 xhur għal massimu ta' sentejn. L-evalwazzjoni għal rispons kontinwu lil hinn minn xahar 24 kienet skont l-istandards tal-komunità lokali. Kienu meħtieġa bijopsiji każwali jew diretti permezz ta' ċistoskopija fl-ewwel 6 xhur wara l-bidu tat-trattament biex jiġi kkonfermat CR.

Il-kejl ewlieni tal-eżitu tal-effikaċja kien rispons shiħ (CR, *complete response*) fi kwalunkwe hin permezz ta' rieżami patoloġiku lokali u t-tul tar-rispons. CR ġie definit bħala:

- Ċistoskopija negattiva u ċitoloġija tal-awrina negattiva (inkluż atipika); jew
- Ċistoskopija pożittiva b'Ta NMIBC beninna jew ta' grad baxx ippruvata b'bijopsija u ċitoloġija negattiva; jew
- Ċistoskopija negattiva b'ċitoloġija malinna tal-awrina jekk jiġu ssodisfatti ż-żewġ kriterji li ġejjin: i) jinstab kanċer fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-awrina jew fl-uretra prostatika, u ii) bijopsiji każwali tal-bużżeġa tal-awrina jkunu negattivi.
- Żjara fejn ċistoskopija negattiva b'ċitoloġija tal-awrina konsekuttiva waħda jew aktar nieqsa, suspettuża jew malinna, u ċ-ċitoloġija tal-awrina sussegwenti hija negattiva jew atipika u ċistoskopija normali (jew bijopsija negattiva jekk iċ-ċistoskopija hija suspettuża jew anormali) hija kkunsidrata bħala rispons komplut.

L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 73 sena (firxa, 50-91 sena); 87% kienu rġiel; ir-razza kienet Bojod (90%), Suwed (7%), Asjatiċi (1%), Indjani Amerikani jew Nattivi tal-Alaska (1%), jew Mhux Magħrufa (1%); u l-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 0 (83%) jew 1 (17%). L-istatus tat-tipjip ma ngabarx f'QUILT-3.032. Mill-ghadd totali ta' pazjenti fi studji kliniċi ta' ANKTIVA għal NMIBC li ma jirrispondix għall-BCG, 84% kellhom 65 sena jew aktar u 40% kellhom 75 sena jew aktar.

Il-karatteristiċi tat-tumur mad-dhul fl-istudju kienu CIS mingħajr marda papillari Ta/T1 (74%), CIS b'marda papillari Ta (17%) jew CIS b'marda papillari T1 +/- Ta (9%). L-istatus tal-marda NMIBC ta' riskju għoli fil-linja bażi kien ta' 44% refrattorja u 56% rikaduta. L-ghadd medjan ta' doži preċedenti ta' BCG riċevuti kien ta' 12-il doża (firxa: 5-48 doża); 13% irċewew doża parzjali qabel il-BCG. Il-modalità tal-immaġini taċ-ċistoskopija fil-linja bażi kienet dawl abjad biss (63%), dawl abjad u blu (28%), faxxa dejqa (6%) u mhux magħrufa (3%).

It-tul medjan tas-segwitu kien ta' 25.68 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2. Tletin fil-mija (n = 30) tal-pazjenti rċewew it-tieni kors ta' induzzjoni.

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja f'QUILT-3.032

	ANKTIVA flimkien ma' BCG (n=100)
Rata ta' rispons shiħ (CI ta' 95%)	71% (61, 80)
Tul medjan tar-rispons shiħ (DoR) (n=71)	26.6 xhur (13.0, 49.9)
Firxa f'xhur ^a	0.0, 54+ xhur
Rata ta' CR ta' dawk li kisbu rispons wara 12 u 24 xahar	

% (n) b'CR wara 12-il xahar	66% (47/71)
% (n) b'CR wara 24 xahar	42% (30/71)

+Jindika rispons kontinwu

a lbbażata fuq 71 pazjent li kisbu rispons shiħ fi kwalunkwe hin; tirrifletti l-perjodu miż-żmien li nkiseb rispons shiħ.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ANKTIVA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kanċer tal-bużżeġa tal-awrina. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali gie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment sistemiku ta' nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) kien inqas minn 100 pg/mL wara d-doża rakkomandata approvata fil-pazjenti kollha. Dan kien taħt il-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni fil-pazjenti kollha.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn għoti ġol-vina jew taħt il-ġilda ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin peress li l-esponiment sistemiku kliniku għal nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) wara l-għoti ġol-bużżeġa żgħira huwa negliġibbli.

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali b'ANKTIVA. Il-mogħdija IL-15 hija maħsuba li hija involuta fiż-żamma tat-tolleranza għall-fetu waqt it-tqala. Mekkanizmu ta' sinjalazzjoni sekondarju ta' IL-15 intwera f'mudelli ta' tqala fil-ġrieden li jżid iċ-ċelluli qattela naturali tal-utru. Dan jipproduċi interferon-gamma (IFN- γ), li jfixxkel it-tolleranza materna għall-fetu u ntwerha li jirriżulta f'żieda fit-telf embrijo-fetali.

Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-annimali b'nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). Fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' 13-il ġimġha u xahar f'firien u xadini, rispettivament, ma kien hemm l-ebda effett notevoli fl-organi riproduttivi maskili u femminili. Madankollu, ix-xadini ma kinux sesswalment maturi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tat-tahlita ta' ANKTIVA ma':

- OncoTICE intweriet għal sa sagħtejn f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, milqugh mid-dawl.
- BCG-medac intweriet għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, milqugh mid-dawl.

ANKTIVA gie studjat biss ma' OncoTICE u BCG-medac.

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żminijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi frigġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

0.4 mL soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieg b'tapp tas-serum (chlorobutyl elastomer b'kisja Flurotec B2-40) u sigill ta' liga tal-aluminju li fih għatu tal-polypropylene isfar li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'.

Daqs tal-pakkett: kunjett wieħed b'doża waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Armi l-kunjett jekk tosserva xi frak viżibbli.

Ipprepara suspensjoni ta' BCG skont l-istruzzjonijiet ipprovduti fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-manifattur għall-BCG speċifiku li qed jintuża. Għandhom jintużaw biss OncoTICE u BCG-medac.

Ikseb kunjett ta' ANKTIVA (thawwdux), neħhi l-għatu li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' u ddiżinfetta t-tapp. Igbed 0.4 mL ta' ANKTIVA billi tuża labra u siringa sterili (1-3 mL). Bl-użu ta' teknika sterili, žid ANKTIVA minnufih mas-soluzzjoni ta' sodium chloride li fiha s-suspensjoni tal-BCG billi tuża konnetturi u/jew septum xierqa (skont il-bżonn), skont il-kontenitur tas-salina użat għas-suspensjoni tal-BCG. Hallat is-suspensjoni bil-mod.

Kwalunkwe tahlita ta' ANKTIVA u BCG imxerrda għandha titnaddaf billi ż-żona tiġi miksija b'xugamani tal-karti mxarrba b'diżinfettant kontra t-tuberkulożi għal mill-inqas 10 minuti.

Kwalunkwe ANKTIVA b'BCG mhux użat u t-tagħmir, il-provvisti u r-reċipjenti kollha li jiġu f'kuntatt miegħu għandhom jiġu mmaniġġjati u mormija bħala skart bijoperikoluż.

Esponiment aċċidentali għat-tahlita ta' ANKTIVA u BCG tista' sseħħ permezz ta' awtoinokulazzjoni, permezz ta' esponiment dermali minn ferita miftuħa jew permezz ta' ingestjoni ta' ANKTIVA flimkien ma' BCG. L-esponiment m'għandux jipproduċi riżultati avversi sinifikanti għas-saħħa f'individwi f'saħħithom. Madankollu, f'każ ta' suspett ta' awtoinokulazzjoni aċċidentali, huwa rakkomandat li jsir test tal-ġilda PPD fil-ħin tal-inċident u sitt ġimgħat wara biex tiġi identifikata kwalunkwe konverżjoni tat-test tal-ġilda.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel l-immaniggar jew l-ġħoti tal-prodott mediċinali

Il-prekawzjonijiet standard tat-tagħmir protettiv personali huma l-istess bħal daww għall-BCG. M'hemm bżonn tal-ebda prekawzjoni addizzjonali għal ANKTIVA minbarra l-prekawzjonijiet għall-BCG.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2002/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Agenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' nogapendekin alfa inbakicept flimkien ma' Bacillus Calmette-Guérin (BCG) għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-bużżieqa tal-awrina li ma jinvadix il-muskoli (NMIBC, non-muscle invasive bladder cancer) li ma jirrispondix għall-BCG, b'karċinoma in situ (CIS, carcinoma in situ) u b'tumuri papillari jew mingħajrhom, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju QUILT-2.005 tal-Fażi 2b, open-label, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u li għadu għaddej biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà tal-għoti ġol-bużżieqa żgħira ta' BCG flimkien ma' nogapendekin alfa inbakicept kontra BCG waħdu f'pazjenti b'NMIBC li qatt ma ħadu BCG qabel.	30 ta' Ġunju 2027
Sabiex jiġi kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' nogapendekin alfa inbakicept flimkien ma' Bacillus Calmette-Guérin (BCG) għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-bużżieqa tal-awrina li ma jinvadix il-muskoli (NMIBC) li ma jirrispondix għall-BCG, b'karċinoma in situ (CIS) u b'tumuri papillari jew mingħajrhom, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali inkluż il-perjodu ta' segwitu ta' 5 snin għall-pazjenti tal-istudju QUILT-3.032 tal-fażi II/III, open-label u b'fergħa waħda li għadu għaddej.	31 ta' Diċembru 2029

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ANKTIVA 400 mikrogramma konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżeġa żgħira
nogapendekin alfa inbakicept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed (0.4 mL) fih 400 mikrogramma nogapendekin alfa inbakicept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Disodium phosphate, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżeġa żgħira
Kunnett wiehed b'doża waħda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Thawwadx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu ġol-bużżeġa żgħira.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXT

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm iddum tajba l-mediċina rikostitwita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2002/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ANKTIVA 400 µg konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżeġa żgħira
nogapendekin alfa inbakicept
Għall-użu ġol-bużżeġa żgħira.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

ANKTIVA 400 mikrogramma konċentrat għal suspensjoni għall-użu ġol-bużżieqa żghira nogapendekin alfa inbakicept

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum ANKTIVA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ANKTIVA
3. Kif jinghata ANKTIVA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ANKTIVA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum ANKTIVA u għalxiex jintuza

ANKTIVA fih is-sustanza attiva nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA jintuza fl-adulti biex jittratta tip ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina li ma jkunx infirex barra mill-bużżieqa tal-awrina. Jintuza f'adulti li ma jkunux irrispondew għat-trattament bil-Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA jintuza flimkien ma' BCG u t-tnejn jinghataw mil-uretra fil-bużżieqa tal-awrina. Għal aktar informazzjoni dwar BCG, aqra l-fuljett ta' taghrif għall-mediċina tal-BCG li ser tinghata.

Kif jahdem ANKTIVA

Is-sustanza attiva f'ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, taħdem billi tintrabat ma' proteina fis-sistema immunitarja magħrufa bħala r-riċettur interleukin-15 (IL-15). Dan jattiva ċ-ċelluli fis-sistema immunitarja li jimmiraw u jeqirdu ċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ANKTIVA

M'għandekx tinghata ANKTIVA

- jekk inti allergiku għal nogapendekin alfa inbakicept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Riskju li l-kanċer tiegħek jiggrava jekk il-kirurgija biex titneħħa l-bużżieqa tal-awrina kollha jew parti minnha tiġi posposta wara t-trattament b'din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ANKTIVA fit-tfal għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'għandekx tinghata din il-mediċina jekk għandek inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u ANKTIVA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u kontraċezzjoni

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-trattament b'ANKTIVA mhux irrikmandat waqt it-tqala. Dan għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tistax tagħmel ħsara lill-fetu.

Treddigh

ANKTIVA jista' jintuża' waqt it-treddigh.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva (kontroll tat-twelid) waqt it-trattament b'ANKTIVA u għal ġimgħa wara li tirċievi l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar metodi ta' kontraċezzjoni xierqa.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-trattament b'ANKTIVA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

ANKTIVA fih potassium u sodium

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata ANKTIVA

ANKTIVA ser jinghatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa mħarreg.

Id-doża rakkomandata ta' ANKTIVA hija ta' 400 mikrogramma. Din il-mediċina tinghata flimkien ma' BCG.

Ghoti

Qabel l-għoti, tixrob likwidi fl-4 sigħat ta' qabel ma jinghatalek it-trattment. ANKTIVA jinghata għol-bużżieqa żgħira ma' BCG bħala instillazzjoni, li hija mediċina likwida mogħtija direttament fil-bużżieqa tal-awrina permezz ta' tubu rqi u flessibbli (kateter) imdaħħal fl-uretra (it-tubu li minnu l-awrina toħroġ mill-ġisem mill-bużżieqa tal-awrina). Wara li ANKTIVA u BCG jitwasslu fil-bużżieqa tal-awrina, il-kateter jitneħħa mill-uretra tiegħek.

Għandek tistenna sagħtejn wara li tinghata din il-mediċina qabel ma tbattal il-bużżieqa tal-awrina tiegħek (jiġifieri tghaddi l-awrina). Jekk ma tistax iżżomm it-taħlita għal sagħtejn, tkun tista' tbattal il-bużżieqa tal-awrina tiegħek aktar kmieni, mingħajr ma jkollok għalfejn tirrepeti d-doża.

Tul tat-trattament

Terapija ta' induzzjoni

- Inti ser tirċievi doża waħda ta' ANKTIVA b'BCG darba fil-ġimgħa għal 6 ġimgħat. Din hija magħrufa bħala terapija ta' induzzjoni.

Jekk l-ewwel kors ta' terapija ta' induzzjoni ma jaħdimx għalkollox wara 3 xhur, tista' tirċievi t-tieni kors (imsejjah induzzjoni mill-ġdid) ta' ANKTIVA b'BCG darba fil-ġimgħa għal 6 ġimgħat oħra.

Terapija ta' manteniment

- Jekk it-terapija ta' induzzjoni tirnexxi, inti tirčievi doża waħda ta' ANKTIVA b'BCG darba fil-gimgha għal 3 gimghat fix-xhur 4, 7, 10, 13, u 19. Dan jammonta għal 15-il doża ta' manteniment.
- Jekk ma jkun hemm l-ebda sinjal ta' kanċer f'xahar 25 jew aktar tard, tista' tirčievi ANKTIVA flimkien ma' BCG darba fil-gimgha għal 3 gimghat fix-xhur 25, 31, u 37. Jistgħu jingħataw massimu ta' 9 doži addizzjonali. Ir-rispons tat-tumur tiegħek għat-trattament se jiġi evalwat mill-inqas kull 3 xhur għal massimu ta' 24 xahar.
- It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li twaqqaf ANKTIVA flimkien ma' BCG f'dawn is-sitwazzjonijiet:
 - o jekk il-marda tippersisti wara t-terapija ta' induzzjoni mill-ġdid,
 - o jekk il-marda terġa' tfeġġ jew tiggrava,
 - o jekk tesperjenza effetti sekondarji serji, jew
 - o jekk ilek tiehu t-trattament għal 37 xahar.

Jekk tieqaf tingħata ANKTIVA

Twaqqafx it-trattament b'din il-medicina mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin deheru f'pazjenti li rċewew ANKTIVA flimkien ma' BCG.

Tista' ssehh irritazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (bhal hruq jew skumdità) waqt it-trattament, waqt li l-medicina tkun fil-bużżieqa tal-awrina tiegħek jew wara li tgħaddi l-awrina. Tista' tinnota wkoll demm fl-awrina sa 24 siegħa wara t-trattament. Dawn is-sintomi ġeneralment ikunu hfief u temporanji. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk is-sintomi tiegħek huma severi jew idumu għal żmien twil.**

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Uġiġh jew skumdità meta tgħaddi l-awrina (disurja)
- Ammonti żgħar u frekwenti tal-awrina (pollakijurja)
- Demm fl-awrina (ematurja) u infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina bi hruq ta' demm (ċistite emorragika)
- Bżonn qawwi f'daqqa waħda biex tgħaddi l-awrina (urgenza biex tgħaddi l-awrina)
- Gheja
- Infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina
- Tkexxix ta' bard
- Deni
- Uġiġh muskuloskeletaliku, uġiġh fid-dahar, uġiġh f'ġenbek u wġiġh fi driegħ jew f'riġel

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Għafis f'daqqa tal-bużżieqa tal-awrina (spażmu tal-bużżieqa tal-awrina), diffikultà biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina (żamma tal-awrina), eżitazzjoni biex tgħaddi l-awrina, urinazzjoni eċċessiva billejl (nokturja), sintomi fil-passaġġ t'isfel tal-awrina, tnaqqis fil-fluss tal-awrina (fluss urinarju fqir), inkapaċità li tikkontrolla l-awrina (inkontinenza urinarja), infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite), infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina mhux ikkawżata minn infezzjoni (ċistite mhux infettiva), uġiġh fil-passaġġ tal-awrina, skumdità fil-passaġġ tal-awrina, uġiġh fil-bużżieqa tal-awrina, skumdità fil-bużżieqa tal-awrina, irritazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina, hteġa urġenti u mhux ikkontrollata biex tgħaddi l-awrina (inkontinenza urġenti), ċelluli bojod tad-demm fl-awrina (lewkoċiturja), ċelluli tal-kanċer fl-awrina
- Qtuġh ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea), uġiġh fis-sider
- Glandoli limfatiċi minfuħin (limfadenopatiya)

- Dardir
- Tegħreq billejl
- Dijarea
- Uġiġħ ta' ras
- Nuqqas ta' aptit
- Ħakk fil-ġilda (prurite)
- Raxx
- Dgħufija fil-muskoli
- Uġiġħ fil-pene, sensazzjoni ta' ħruq fil-pene, infjammazzjoni tal-glandola tal-prostata (prostatite), tkabbir tal-glandola tal-prostata li mhux kanċeruz (iperplażja beninna tal-prostata), sensazzjoni ta' ħruq vulvovaginali
- Deidratazzjoni
- Rimettar
- Marda tixbah l-influenza
- Batterji fl-awrina mingħajr sintomi (batterjurja asintomatika), u test tal-batterja pożittiv fl-awrina (batterjurja),
- Livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija), livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem ikkawżat minn ċelluli ħomor tad-demem kbar b'mod mhux tas-soltu (anemija makroċitika), żieda fil-kreatinina li tidher fit-test tad-demem, żieda ta' ċelluli bojod tad-demem fid-demem (lewkoċitożi), batterji fid-demem (batteremija)
- Sturdament
- Stitikezza
- Uġiġħ/sensittività u wġiġħ fil-muskoli (mialġja), uġiġħ addominali, uġiġħ fin-naħa t'isfel tal-addome u uġiġħ 'il fuq eżatt mill-ghadma pubika (uġiġħ suprapubiku)
- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- Infezzjoni mal-ġisem kollu (Sepsis)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Filtrazzjoni tal-kliewi mnaqqsa (rata ta' filtrazzjoni glomerulari mnaqqsa)
- Anormalità fl-awrina
- Żieda fil-livelli ta' residwi fid-demem (żieda fl-urea fid-demem)
- Tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti (poliurja)
- Likwidu mhux tas-soltu mill-pene (tnixxija mill-pene)
- Uġiġħ fil-ġogi (artrite)
- Sensittività fis-sit tat-trattament (uġiġħ fis-sit tal-instillazzjoni)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ANKTIVA

ANKTIVA se jinħażen fl-isptar jew fil-klinika. Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C). Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih ANKTIVA

- Is-sustanza attiva hija nogapendekin alfa inbakicept. Kunjett wiehed ta' 0.4 mL fih 400 mikrogramma nogapendekin alfa inbakicept.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma disodium phosphate, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide. Ara sezzjoni 2 "ANKTIVA fih potassium u sodium".

Kif jidher ANKTIVA u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija soluzzjoni ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safra.

Il-medicina hija disponibbli f'kartuna li fiha kunjett wiehed b'doża waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicina: <https://www.ema.europa.eu>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

L-għoti tal-prodott medicinali

ANKTIVA huwa rakkomandat f'doża ta' 400 mikrogramma; mogħtija ġol-bużżieqa żgħira bħala tahlita ma' BCG rakkomandata f'doża ta' 50 mL darba fil-ġimgħa. Wara li titlesta l-instillazzjoni, il-kateter jitneħħa. It-tahlita ta' ANKTIVA flimkien ma' BCG tinżamm fil-bużżieqa tal-awrina għal sagħtejn u mbagħad titneħħa. Pazjenti li ma jistgħux iżommu s-suspensjoni għal sagħtejn għandhom jithallew jgħaddu l-awrina qabel, jekk ikun meħtieġ. Tirrepetix id-doża jekk il-pazjent jgħaddi l-awrina qabel sagħtejn.

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-BCG għal informazzjoni dwar ir-ritenzjoni fil-bużżieqa tal-awrina u l-pożizzjoni tal-pazjent waqt l-instillazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina.

Stabbiltà waqt l-użu

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tat-tahlita ta' ANKTIVA ma':

- OncoTICE intweriet għal sa sagħtejn f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, milqugh mid-dawl.
- BCG-medac intweriet għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, milqugh mid-dawl.

ANKTIVA għe studjat biss ma' OncoTICE u BCG-medac.

Mill-perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żminijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar ieħor

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Armi l-kunjett jekk tosserva xi frak viżibbli.

Ipprepara suspensjoni ta' BCG skont l-istruzzjonijiet ipprovduti fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-manifattur għall-BCG speċifiku li qed jintuża. Għandhom jintużaw biss OncoTICE u BCG-medac.

Ikseb kunjett ta' ANKTIVA (thawwdux), neħhi l-ġhatu li jinfetaħ b'daqqa ta' saba' u ddiżinfetta t-tapp. Igbed 0.4 mL ta' ANKTIVA billi tuża labra u siringa sterili (1-3 mL). Bl-użu ta' teknika sterili, žid ANKTIVA minnufih mas-soluzzjoni ta' sodium chloride li fiha s-suspensjoni tal-BCG billi tuża konnetturi u/jew septum xierqa (skont il-bżonn), skont il-kontenitur tas-salina użat għas-suspensjoni tal-BCG. Hallat is-suspensjoni bil-mod.

Kwalunkwe tahlita ta' ANKTIVA u BCG imxerrda għandha titnaddaf billi ż-żona tiġi miksija b'xugamani tal-karti mxarrba b'diżinfettant kontra t-tuberkulożi għal mill-inqas 10 minuti. Kwalunkwe ANKTIVA b'BCG mhux użat u t-tagħmir, il-provvisti u r-reċipjenti kollha li jiġu f'kuntatt miegħu għandhom jiġu mmanigġjati u mormija bħala skart bijoperikoluż.

Esponiment aċċidentali għat-tahlita ta' ANKTIVA u BCG tista' sseħħ permezz ta' awtoinokulazzjoni, permezz ta' esponiment dermali minn ferita miftuħa jew permezz ta' ingestjoni ta' ANKTIVA flimkien ma' BCG. L-esponiment m'għandux jipproduċi riżultati avversi sinifikanti għas-saħħa f'individwi f'saħħithom. Madankollu, f'każ ta' suspett ta' awtoinokulazzjoni aċċidentali, huwa rakkomandat li jsir test tal-ġilda PPD fil-ħin tal-inċident u sitt ġimgħat wara biex tiġi identifikata kwalunkwe konverżjoni tat-test tal-ġilda.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel l-immanigġar jew l-ġhoti tal-prodott mediċinali

Il-prekawzjonijiet standard tat-tagħmir protettiv personali huma l-istess bħal daww tal-BCG. M'hemm bżonn tal-ebda prekawzjoni addizzjonali għal ANKTIVA minbarra l-prekawzjonijiet għall-BCG.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.