

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANKTIVA 400 mikrogramów koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka (0,4 ml) zawiera 400 mikrogramów nogapendekinu alfa inbakiceptu.

Nogapendekin alfa inbakicept to kompleks składający się z dwóch cząsteczek nogapendekinu alfa związanych z cząsteczką inbakiceptu, wytwarzanego w linii komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) (CHO-K1) z zastosowaniem technologii rekombinacji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego.

Nogapendekin alfa inbakicept to roztwór przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do lekko żółtego, o pH 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ANKTIVA, w skojarzeniu ze szczepionką BCG (Bacillus Calmette-Guérin) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na BCG rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki (NMIBC) w stadium raka in situ (CIS) z obecnością guzów brodawkowatych lub bez.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie indukcyjne

Produkt ANKTIVA jest zalecany w dawce 400 mikrogramów podawanej do pęcherza jako mieszanina z roztworem BCG w dawce 50 ml raz na tydzień przez 6 tygodni. Drugi cykl leczenia indukcyjnego (ponowna indukcja) może być podany w przypadku przetrwałego guza CIS +/- guza Ta o wysokiej złośliwości przy pierwszej ocenie po leczeniu indukcyjnym (w tygodniu 12) (kwestia ponownego rozważenia cystektomii u pacjentów z przetrwałą chorobą, patrz punkt 4.4). Właściwości farmakodynamiczne, patrz punkt 5.1.

Leczenie podtrzymujące

Po leczeniu indukcyjnym skojarzeniem BCG i produktu ANKTIVA, w przypadku pacjentów bez choroby lub z guzem Ta o niskiej złośliwości zalecane jest dalsze leczenie w dawce 400 mikrogramów podawanej do pęcherza razem z BCG raz na tydzień przez 3 kolejne tygodnie w miesiącach 4, 7, 10, 13 i 19 (łącznie 15 dawek).

Obecność guza Ta o niskiej złośliwości wymaga przeprowadzenia zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) przed podaniem produktu. W razie potrzeby leczenie może być odroczone o maksymalnie 28 dni po zabiegu TURBT. W przypadku pacjentów z utrzymującą się pełną odpowiedzią, zdefiniowaną jako ujemny wynik cystoskopii (w połączeniu TURBT/biopsją, w zależności od okoliczności) i cytologii moczu w miesiącu 25 i później, dawki podtrzymujące produktu ANKTIVA z BCG można podawać raz na tydzień przez 3 kolejne tygodnie w miesiącach 25, 31 i 37 (maksymalnie 9 dodatkowych dawek). Ocenę stanu guza należy przeprowadzać co 3 miesiące przez okres do 24 miesięcy. Ocenę utrzymującej się odpowiedzi po upływie 24 miesięcy przeprowadza się zgodnie z przyjętym lokalnie standardem opieki.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia odpornej choroby po ostatnim cyklu leczenia indukcyjnego (wstępnym cyklu, lub drugim, jeśli został podany), wznowy lub progresji choroby (nowa choroba CIS i (lub) choroba w stadium T1 lub wyższym), niedopuszczalnych działań toksycznych lub przez maksymalny okres do 37 miesięcy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności wątroby i (lub) nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i (lub) nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu ANKTIVA w populacji dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniu opornego na BCG NMIBC w stadium CIS z obecnością guzów brodawkowatych lub bez nie jest właściwe.

Sposób podawania

Do podawania do pęcherza moczowego.

Nie wstrząsać.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem do pęcherza moczowego, patrz punkt 6.6.

Produkt ANKTIVA podaje się razem z roztworem BCG do pęcherza moczowego przez cewnik. Podłączyć cewnik bezpośrednio do pojemnika z zawiesiną lub używając strzykawki o pojemności 50 ml z podłączoną odpowiednią igłą/złączem pobrać 50 ml mieszaniny produktu ANKTIVA z BCG i podłączyć strzykawkę do cewnika. Wstrzyknąć mieszaninę przez cewnik do pęcherza moczowego.

Po zakończeniu podawania należy usunąć cewnik. Mieszanina produktu ANKTIVA z BCG powinna pozostać w pęcherzu moczowym przez 2 godziny, a następnie pęcherz należy opróżnić. Jeżeli pacjent nie jest w stanie utrzymać zawiesiny w pęcherzu przez 2 godziny, należy pozwolić mu opróżnić

pęcherz wcześniej w razie potrzeby. Nie należy podawać ponownie dawki, jeśli pacjent opróżni pęcherz przed upływem 2 godzin.

Należy zapoznać się z informacjami na temat utrzymywania produktu w pęcherzu i pozycji pacjenta podczas podawania zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego BCG.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wyłącznie do podawania do pęcherza moczowego. Produktu ANKTIVA NIE wolno podawać podskórnie, dożylnie ani domięśniowo.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia BCG/reakcje

Przed rozpoczęciem leczenia BCG należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkiego ogólnoustrojowego zakażenia BCG wymagającego leczenia przeciwgruźliczego. Należy zapoznać charakterystyką produktu leczniczego stosowanego roztworu BCG.

Ryzyko progresji do naciekającego mięśniówki i przerzutowego raka pęcherza moczowego w związku z opóźnieniem cystektomii

Odroczenie cystektomii u pacjentów z opornym na BCG NMIBC w stadium CIS, z guzami brodawkowatymi lub bez, leczonych produktem ANKTIVA w skojarzeniu z BCG może doprowadzić do progresji do naciekającego mięśniówki lub przerzutowego raka pęcherza moczowego.

Ze 100 kwalifikujących się do oceny pacjentów z opornym na BCG rakiem w stadium CIS leczonych produktem ANKTIVA w skojarzeniu z BCG w badaniu QUILT-3.032, u 10% pacjentów (n = 10; 95% CI 4,9-17,6%), doszło do progresji do naciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego (w stadium T2 lub wyższym), w tym w 2 przypadkach w okresie leczenia. Z tych 10 pacjentów, trzech osiągnęło pełną odpowiedź (CR) przed wystąpieniem progresji (16,1-108,0 tygodni okresu leczenia), natomiast siedmiu nie osiągnęło CR (5,3-24,1 tygodnia). Czterech z tych 7 pacjentów bez CR otrzymało drugi cykl leczenia indukcyjnego (ponowną indukcję). U czterech pacjentów progresję stwierdzono podczas cystektomii. Mediana czasu od stwierdzenia opornej choroby lub wznowy stadium CIS i progresji do choroby naciekającej mięśniówki wyniosła 224 dni (zakres: 0-854). Wśród wszystkich uczestników badania QUILT-3.032 z okresem obserwacji trwającym do 63,5 miesiąca, u 5% uczestników doszło do progresji do choroby przerzutowej do 24. Miesiąca (u żadnego do 12. Miesiąca). Do progresji do choroby naciekającej mięśniówki lub przerzutowej doszło u pięciu z 70 (5/70) pacjentów, którzy nie otrzymali ponownej indukacji oraz u pięciu z 30 (5/30) pacjentów, którzy otrzymali drugi cykl indukacji (ponowną indukację).

Wśród pacjentów, którzy otrzymali ponowną indukację (n = 30, 30%) wskaźnik CR wyniósł 50% (95% CI: 31,3; 68,7), a czas trwania pełnej odpowiedzi (DoR) wyniósł 12,0 miesięcy (95% CI: 3,9; 21,5). W podgrupie pacjentów, którzy nie potrzebowali ponownej indukacji (n = 70), wskaźnik CR wyniósł 80% (95% CI: 68,7; 88,6), a DoR 28,7 miesiąca (95% CI: 20,7; nie osiągnięto).

Jeżeli pacjent z CIS kwalifikujący się z medycznego punktu widzenia do cystektomii nie osiągnie CR (brak choroby lub guz Ta o niskiej złośliwości) po cyklu leczenia indukcyjnego produktem ANKTIVA w skojarzeniu z BCG w ocenie w 12. tygodniu, wskazane jest ponowne rozważenie cystektomii jako alternatywy do drugiego cyklu leczenia indukcyjnego (patrz punkt 4.2). Ryzyko

progresji do raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę lub przerzutowego wzrasta wraz z wydłużaniem czasu odroczenia cystektomii w obecności opornej choroby CIS.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po ostatniej dawce.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania w leczeniu kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań reprodukcji na zwierzętach dotyczących produktu ANKTIVA, jednakże w modelach ciąży u myszy szlak IL-15 powodował nasilenie aktywności macicznych limfocytów NK, prowadzą w ten sposób do produkcji interferonu gamma (IFN- γ). Powoduje to zaburzenie tolerancji płodu przez matkę i zwiększenia wskaźnika utraty zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3). Wyniki te wskazują na potencjalne zagrożenie. Leczenie nie jest zalecane w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie należy spodziewać się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa (patrz punkt 5.2) na nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) po podaniu do pęcherza moczowego u kobiet karmiących piersią jest znikoma (poniżej granicy oznaczalności). Brak danych na temat obecności nogapendekinu alfa inbakiceptu (ANKTIVA) w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią lub na produkcję mleka. Leczenie może być stosowane w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu leczenia na płodność. Nie należy się spodziewać wpływu na płodność, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na nogapendekin alfa inbakicept po podaniu do pęcherza moczowego jest poniżej granicy oznaczalności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane leku w badaniu QUILT-3.032 to: dyzuria (35%), krwimocz (35%), częstomocz (32%), zakażenie układu moczowego (24%), naglące parcie na mocz (22%), zmęczenie (20%), dreszcze (13%), ból mięśniowo-szkieletowy (11%) i gorączka (10%). Przedstawiona częstość występowania działań niepożądanych może nie być związana tylko z samym lekiem, ale może mieć też związek z chorobą zasadniczą lub innymi lekami stosowanymi w skojarzeniu.

Następujące działania niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta: zakażenie układu moczowego (4 pacjentów, 2%), bakteriemia (2 pacjentów, 1%), sepsa (2 pacjentów, 1%), krwimocz (5 pacjentów, 3%), ból mięśniowo-szkieletowy (2 pacjentów, 1%) i ból mięśni (2 pacjentów, 1%).

Następujące poważne działania niepożądane wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta: zakażenie układu moczowego (3 pacjentów, 2%), bakteriemia (2 pacjentów, 1%), krwimocz (5 pacjentów, 3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 1 wymienione są działania niepożądane zaobserwowane w badaniu klinicznym (n = 180), w którym uczestnikom (w wieku od 46 do 93 lat) podawano produkt ANKTIVA w skojarzeniu z BCG.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane leku są wymienione wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) i częstości występowania.

Tabela 1: Działania niepożądane produktu ANKTIVA w skojarzeniu z BCG

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu moczowego
	Często	Zapalenie pęcherza moczowego, Bakteriomocz ^a , Bakteriemia, Sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość ^b , Leukocytoza, Limfadenopatia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu, Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, Nudności, Ból w jamie brzusznej ^c , Zaparcie, Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nocne poty, Świąd, Wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^d
	Często	Mialgia ^e , Bóle stawów, Osłabienie mięśni
	Niezbyt często	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Krwiomocz ^f , Dyzuria, Częstomocz, Naglące parcie na mocz
	Często	Skurcz pęcherza moczowego, Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, Nykturia, Nietrzymanie moczu, Ból dróg moczowych ^g , Zatrzymanie moczu, Ból pęcherza moczowego ^h , Nietrzymanie moczu z parcia naglącego, Objawy ze strony dolnych dróg moczowych, Trudności z rozpoczęciem mikcji, Zmniejszenie przepływu moczu, Leukocyturia ⁱ
	Niezbyt często	Nieprawidłowości w moczu, Wielomocz Współczynnik filtracji kłębuszkowej obniżony, Mocznik we krwi podwyższony
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Ból narządów płciowych ^j , Zapalenie gruczołu krokowego, Łagodny rozrost gruczołu krokowego
	Niezbyt często	Wydzielina z prącia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie, Dreszcze, Gorączka
	Często	Choroba grypopodobna, Ból w klatce piersiowej,
	Niezbyt często	Ból w miejscu podania
Badania diagnostyczne	Często	Kreatynina we krwi podwyższona, Komórki nowotworowe w moczu obecne

^a obejmuje bakteriomocz, bakteriomocz bezobjawowy i test bakteryjny wynik dodatni.

^b obejmuje niedokrwistość i niedokrwistość makrocytową.

^c obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i ból nadłonowy.

^d obejmuje ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból w boku i ból w kończynie.

^e obejmuje mialgię i ból.

^f obejmuje krwiomocz, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i obecność krwi w moczu.

^g obejmuje ból dróg moczowych i dyskomfort w drogach moczowych.

^h obejmuje ból pęcherza moczowego, dyskomfort w pęcherzu moczowym i podrażnienie pęcherza moczowego.

ⁱ obejmuje leukocyturię i krwinki białe w moczu.

^j obejmuje ból prącia, uczucie pieczenia prącia oraz uczucie pieczenia sromu i pochwy.

Zdarzenia niepożądane o podłożu odpornościowym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania nogapendekinu alfa inbakiceptu polegający na aktywacji układu odpornościowego, nie można wykluczyć działań toksycznych o podłożu odpornościowy, chociaż ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu do pęcherza moczowego jest poniżej granicy oznaczalności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych wskazujących, że przedawkowanie może wywołać objawy inne niż opisane działania niepożądane. W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Interleukiny, kod ATC: L03AC03

Mechanizm działania

Nogapendekin alfa inbakicept jest agonistą receptora interleukiny 15 (IL-15). IL-15 przekazuje sygnały za pośrednictwem heterotrimerycznego receptora złożonego z podjednostki wspólnego łańcucha gamma (γ), podjednostki łańcucha beta (β c) i swoistej względem IL-15 podjednostki alfa, receptora α IL-15. IL-15 jest trans-prezentowana przez receptor α IL-15 wspólnemu receptorowi IL-2/IL-15 (β c i γ c) na powierzchni limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz limfocytów NK.

Wiązanie nogapendekinu alfa inbakiceptu do receptora powoduje proliferację i aktywację limfocytów NK, CD4+, CD8+ i limfocytów T pamięci, bez proliferacji limfocytów Treg o działaniu immunosupresyjnym.

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

W badaniu fazy IIb QUILT-2.005, u 5% uczestników w okresie leczenia wystąpiły przeciwciała przeciwleukowe (ADA). W badaniu QUILT-3.032, u 3% uczestników w okresie leczenia wystąpiły przeciwciała przeciwleukowe.

Nie zaobserwowano żadnego wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania. Jednakże dostępne dane są ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność leczenia oceniano w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie (QUILT-3.032) obejmującym 100 dorosłych pacjentów z opornym na BCG NMIBC wysokiego ryzyka w stadium CIS z obecnością guzów brodawkowatych Ta/T1 lub bez, po zabiegu resekcji przezcewkowej.

Oporny na BCG NMIBC wysokiego ryzyka w stadium CIS był zdefiniowany jako oporna lub nawrotowa choroba w wyłącznie w stadium CIS lub z guzami Ta/T1 w ciągu 12 miesięcy od zakończenia odpowiedniego leczenia BCG. Odpowiednie leczenie BCG było zdefiniowane jako podanie co najmniej 5 z 6 dawek wstępnego cyklu leczenia indukcyjnego oraz co najmniej 2 z 3 dawek leczenia podtrzymującego lub co najmniej 2 z 6 dawek drugiego cyklu leczenia indukcyjnego. Przed leczeniem wszyscy pacjenci z guzami Ta lub T1 przeszli zabieg przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w celu usunięcia wszystkich nadających się do usunięcia zmian. Dopuszczalna była obecność przetrwałych zmian CIS nienadających się do całkowitej resekcji, fulguracji ani kauteryzacji. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z obecnym w wywiadzie lub stwierdzonym naciekającym mięśniówką (tnz. T2, T3, T4), miejscowo zaawansowanym, przerzutowym i (lub) wykraczającym poza pęcherz (tnz. zajmującym cewkę moczową, moczowód lub miedniczkę nerkową) rakiem pęcherza moczowego oraz pacjentów z upośledzeniem odporności przyjmujących długotrwale ogólnoustrojową terapię steroidami (> 10 mg prednizonu doustnie na dobę lub dawka równoważna).

Pacjenci bez choroby Ta lub z chorobą Ta o niskiej złośliwości otrzymywali 400 mikrogramów produktu ANKTIVA razem z BCG na tydzień przez 6 kolejnych tygodni okresu leczenia indukcyjnego, a następnie raz na tydzień przez 3 kolejne tygodnie w miesiącach 4, 7, 10, 13 i 19 (łącznie 15 dawek). Obecność guza Ta o niskiej złośliwości wymagała przeprowadzenia zabiegu TURBT przed podaniem produktu. Dopuszczalne było odroczenie leczenia o maksymalnie 28 dni po zabiegu TURBT/biopsji. Pacjenci z oporną chorobą CIS lub Ta o wysokiej złośliwości w miesiącu 3 kwalifikowali się do drugiego cyklu leczenia indukcyjnego. Pacjenci z utrzymującą się CR, zdefiniowaną jako ujemny wynik cystoskopii (w połączeniu z TURBT/biopsją, w zależności od okoliczności) i cytologii moczu w miesiącu 25, kwalifikowali się do otrzymywania dodatkowych dawek raz na tydzień przez 3 kolejne tygodnie w miesiącach 25, 31 i 37 (maksymalnie 9 dodatkowych dawek). Ocenę stanu guza przeprowadzano co 3 miesiące przez okres do 2 lat. Ocenę utrzymującej się odpowiedzi po upływie 24 miesięcy przeprowadzano zgodnie z przyjętym lokalnie standardem opieki. Wymagane było przeprowadzenie biopsji (niecelowanej lub pod kontrolą cystoskopii) w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w celu potwierdzenia CR.

Głównym kryterium oceny skuteczności była pełna odpowiedź (CR) stwierdzona w dowolnym momencie w badaniu histopatologicznym przeprowadzonym lokalnie oraz czas trwania odpowiedzi. CR zdefiniowano jako:

- Ujemny wynik cystoskopii i ujemny wynik cytologii (w tym bez komórek atypowych) moczu, lub
- Dodatni wynik cystoskopii z guzem łagodnym lub NMIBC w stadium Ta o niskiej złośliwości potwierdzonym w biopsji oraz ujemny wynik cytologii, lub
- Ujemny wynik cystoskopii i złośliwe komórki w cytologii moczu pod warunkiem spełnienia obu następujących kryteriów: i) rak znajduje się w górnym odcinku lub sterczowym odcinku cewki moczowej, oraz ii) ujemny wynik niekierowanej biopsji pęcherza moczowego.
- Wizyta, podczas której stwierdzono ujemny wynik cystoskopii oraz jeden lub więcej kolejnych brakujących, podejrzanych lub dodatnich (z obecnością komórek złośliwych) wyników cytologii moczu oraz ujemnym lub atypowym wynikiem kolejnej cytologii moczu i prawidłowym wynikiem cystoskopii (lub ujemnym wynikiem badania biopsji, jeśli wynik cystoskopii był podejrzany lub nieprawidłowy) była uważana za osiągnięcie pełnej odpowiedzi.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (zakres 50-91 lat); 87% stanowili mężczyźni; rasa pacjentów była biała (90%), czarna (7%), azjatycka (1%), rdzenne amerykańska lub rdzenne

alaskańska (1%) lub nieznana (1%), a wyjściowy stan sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił 0 (83%) lub 1 (17%). W badaniu QUILT-3.032 nie określano statusu palenia tytoniu. Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych produktu ANKTIVA w leczeniu opornego na BCH NMIBC, 84% miało 65 i więcej lat, a 40% miało 75 i więcej lat.

Charakterystyka guza w momencie włączenia do badania była następująca: CIS bez choroby brodawkowatej Ta/T1 (74%), CIS z chorobą brodawkowatą Ta (17%) lub CIS z chorobą brodawkowatą T1 +/- Ta (9%). Wyjściowy status NMIBC wysokiego ryzyka to choroba oporna (44%) lub wznowa (56%). Mediana liczby uprzednio podanych dawek BCG wynosiła 12 dawek (zakres: 5-48 dawek); 13% pacjentów otrzymało uprzednio niepełne dawki BCG. Warunki obrazowania wyjściowej cystoskopii obejmowały użycie tylko białego światła (63%), białego i niebieskiego światła (28%), wąskiego pasma (6%) lub były nieznane (3%).

Mediana czasu trwania okresu obserwacji wyniosła 25,68 miesiąca. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 2. Trzydzieści procent (n = 30) pacjentów otrzymało drugi cykl leczenia indukcyjnego.

Tabela 2: Wyniki oceny skuteczności w badaniu QUILT-3.032

	ANKTIVA z BCG (n = 100)
Wskaźnik pełnej odpowiedzi (95% CI)	71% (61; 80)
Mediana czasu trwania pełnej odpowiedzi (DoR) (n = 71)	26,6 miesiąca (13,0; 49,9)
Zakres w miesiącach ^a	0,0, 54+ miesięcy
Odsetek pacjentów z CR po 12 i 24 miesiącach	
% (n) z CR po 12 miesiącach	66% (47/71)
% (n) z CR po 24 miesiącach	42% (30/71)

+ Wskazuje utrzymującą się odpowiedź.

^a W oparciu o 71 pacjentów, którzy osiągnęli pełną odpowiedź w dowolnym momencie; odzwierciedla okres od osiągnięcia pełnej odpowiedzi.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ANKTIVA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka pęcherza moczowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego.

Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja ogólnoustrojowa na nogapendekin alfa inbakiept (ANKTIVA) po podaniu zalecanej dawki była mniejsza niż 100 pg/ml u wszystkich pacjentów. Wartość ta u wszystkich pacjentów była poniżej granicy oznaczalności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dożylnym lub podskórnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, bowiem kliniczna ekspozycja ogólnoustrojowa na nogapendekin alfa inbakiept (ANKTIVA) po podaniu do pęcherza moczowego jest znikoma.

Nie przeprowadzono badań reprodukcji na zwierzętach obejmujących produkt ANKTIVA. Uważa się, że szlak IL-15 jest zaangażowany w utrzymywanie tolerancji płodu w okresie ciąży. W modelu ciąży u myszy wykazano, że drugorzędny mechanizm sygnalizacji obejmujący IL-15 powoduje nasilenie aktywności macicznych limfocytów NK. Prowadzi to do wytwarzania interferonu-gamma (IFN- γ), który zaburza tolerancję płodu przez organizm matki i, jak wykazano, zwiększa wskaźnik utraty zarodka lub płodu.

Nie przeprowadzono badań płodności na zwierzętach obejmujących produkt nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonym na szczurach i małpach po, odpowiednio, 13 tygodniach i 1 miesiącu nie stwierdzono zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze. Jednakże małpy te nie osiągnęły dojrzałości płciowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dwusodowy fosforan
Potasu dwuwodorofosforan
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność mieszaniny produktu ANKTIVA:

- z produktem OncoTICE przez okres do 2 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C w warunkach ochrony przed światłem.
- z produktem BCG-medac przez okres do 24 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C w warunkach ochrony przed światłem.

Produkt ANKTIVA badano tylko w skojarzeniu z produktami OncoTICE i BCG-medac.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia/rekonstrukcji/rozcieńczenia wyklucza możliwość skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,4 ml roztworu w szklanej fiolce z korkiem (elastomer chlorobutyłowy z powłoką Flurotec B2-40) zabezpieczonym aluminiowym kapslem oraz żółtym polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiołka jednodawkowa.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem widocznych cząstek stałych i przebarwienia, jeśli umożliwia to rodzaj pojemnika i charakter roztworu. Należy odrzucić fiolkę, jeśli w roztworze widoczne są cząstki stałe.

Przygotować zawiesinę BCG zgodnie z instrukcjami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego BCG przewidzianego do użycia. Można użyć tylko produktu OncoTICE lub BCG-medac.

Wziąć fiolkę produktu ANKTIVA (nie wytrząsać), zdjąć wieczko flip-off i zdezynfekować korek. Pobrać 0,4 ml produktu ANKTIVA, używając jałowej igły i strzykawki (o pojemności 1-3 ml). Zachowując zasady aseptyki, niezwłocznie dodać produkt ANKTIVA do pojemnika z roztworem chlorku sodu zawierającego zawiesinę BCG, używając odpowiednich złączy i (lub) membrany (w zależności od potrzeb), w zależności od pojemnika z roztworem chlorku sodu użytego do przygotowania zawiesiny BCG. Wymieszać delikatnie zawiesinę.

Jakąkolwiek rozlaną ilość mieszaniny produktu ANKTIVA z BCG należy usunąć przez pokrycie zalanego obszaru papierowymi ręcznikami nasączonymi prątkobójczym środkiem dezynfekcyjnym na co najmniej 10 minut. Nieużytą mieszaninę produktu ANKTIVA z BCG oraz całe wyposażenie, materiały i elementy mające z nią kontakt należy traktować i usunąć jak materiał stanowiący zagrożenie biologiczne.

Przypadkowe narażenie na mieszaninę produktu ANKTIVA z BCG może nastąpić przez zakłucie, przez otwartą ranę skóry lub spożycie mieszaniny. Takie narażenie nie powinno doprowadzić do poważnych niekorzystnych następstw zdrowotnych u zdrowych osób. Jednakże w razie podejrzanego przypadkowego zakłucia, zaleca się przeprowadzenie testu skórniego PPD (próby tuberkulinowej TST) w momencie zdarzenia oraz po sześciu tygodniach z celu wykrycia konwersji odczynu tuberkulinowego.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Standardowe środki ostrożności dotyczące środków ochrony indywidualnej są takie same, jak w przypadku BCG. Użycie produktu ANKTIVA nie wymaga dodatkowych środków ostrożności poza środkami związanymi ze stosowaniem produktu BCG.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/2002/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki trwającego badania fazy IIb prowadzonego metodą otwartej próby z randomizacją (QUILT-2.005) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dopęcherzowego podawania szczepionki BCG w spojrzeniu z nogapendekinem alfa inbakiceptem w porównaniu z samą szczepionką BCG u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki (NMIBC) nieleczonym uprzednio BCG, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nogapendekinu alfa inbakiceptu w skojarzeniu z BCG w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na BCG NMIBC w stadium raka in situ (CIS) z obecnością guzów brodawkowatych lub bez.	30 czerwca 2027 r.
Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki końcowe, obejmujące też 5-letni okres obserwacji pacjentów, trwającego aktualnie badania fazy II/III prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie (QUILT-3.032), w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nogapendekinu alfa inbakiceptu w skojarzeniu z BCG w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na BCG rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki (NMIBC) w stadium raka in situ (CIS) z obecnością guzów brodawkowatych lub bez.	31 grudnia 2029 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANKTIVA 400 mikrogramów koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego
nogapendekin alfa inbakicept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka (0,4 ml) zawiera 400 mikrogramów nogapendekinu alfa inbakiceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: dwusodowy fosforan, potasu dwuwodorofosforan, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego
1 fiolka jednodawkowa

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie do pęcherza moczowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zapoznać się z treścią ulotki dotyczącą okresu przechowywania produktu po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/2002/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ANKTIVA 400 µg koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego
nogapendekin alfa inbakicept
Do podawania do pęcherza moczowego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ANKTIVA 400 mikrogramów koncentrat do sporządzania zawiesiny do pęcherza moczowego nogapendekin alfa inbakicept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ANKTIVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku ANKTIVA
3. Jak podawany jest lek ANKTIVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ANKTIVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ANKTIVA i w jakim celu się go stosuje

Lek ANKTIVA zawiera substancję czynną o nazwie nogapendekin alfa inbakicept.

Lek ANKTIVA jest stosowany u dorosłych w celu leczenia typu raka pęcherza moczowego, który nie rozprzestrzenił się poza pęcherz moczowy. Stosowany jest u dorosłych, którzy nie zareagowali na leczenie szczepionką BCG (Bacillus Calmette-Guérin).

Lek ANKTIVA jest stosowany razem w połączeniu z BCG i oba te leki podawane są do pęcherza przez cewkę moczową. Więcej informacji na temat BCG podanych jest w ulotce do konkretnego leku BCG podawanego pacjentowi.

Jak działa lek ANKTIVA

Substancja czynna leku ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, działa przez związanie się z pewnym białkiem w układzie odpornościowym, zwanym receptorem interleukiny-15 (IL-15).

Powoduje to aktywację komórek układu odpornościowego, które są ukierunkowane na komórki raka i niszczą je.

2. Informacje ważne przed podaniem leku ANKTIVA

Kiedy nie stosować leku ANKTIVA

- jeśli pacjent ma uczulenie na nogapendekin alfa inbakicept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko pogorszenia stanu raka, jeśli zabieg chirurgiczny w celu usunięcia całego lub części pęcherza moczowego zostanie odroczone na czas leczenia tym lekiem.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku ANKTIVA u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

Lek ANKTIVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Leczenie lekiem ANKTIVA nie jest zalecane w okresie ciąży, ponieważ nie wiadomo, czy lek ten może działać szkodliwie na płód.

Karmienie piersią

Lek ANKTIVA może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (zapobiegania ciąży) podczas leczenia lekiem ANKTIVA i przez jeden tydzień po podaniu ostatniej dawki. Lekarz udzieli porady co do odpowiednich metod antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem ANKTIVA nie ma wpływu lub ma minimalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ANKTIVA zawiera potas i sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest lek ANKTIVA

Lek ANKTIVA będzie podawany pacjentowi przez fachowy personel medyczny.

Zalecana dawka leku to 400 mikrogramów. Lek ten podawany jest razem z BCG.

Podawanie leku

Pacjent nie powinien pić żadnych płynów przez 4 godziny przed podaniem leczenia. Mieszanina leku ANKTIVA i BCG podawana jest przez wstrzyknięcie do pęcherza moczowego, czyli podanie płynnego leku bezpośrednio do pęcherza przez cienką elastyczną rurkę (cewnik) wprowadzony przez cewkę moczową (przewód, przez który mocz jest wydalany przez organizm z pęcherza moczowego). Po podaniu mieszaniny leku ANKTIVA i BCG do pęcherza cewnik zostanie usunięty z cewki moczowej.

Pacjent powinien odczekać 2 godziny po podaniu tego leku zanim opróżni swój pęcherz (tzn. odda mocz). Jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać mieszaniny przez dwie godziny, będzie mógł opróżnić pęcherz wcześniej bez konieczności powtarzania dawki.

Czas trwania leczenia

Leczenie indukcyjne

- Pacjent będzie otrzymywał jedną dawkę leku ANKTIVA z BCG raz na tydzień przez 6 tygodni. Taki schemat podawania nazywa się leczeniem indukcyjnym.

Jeśli po 3 miesiącach okaże się, że pierwszy cykl leczenia indukcyjnego nie był w pełni skuteczny, pacjent może otrzymać drugi cykl (tzw. ponowne leczenie indukcyjne) leku ANKTIVA z BCG podawanego raz na tydzień przez 6 tygodni.

Leczenie podtrzymujące

- Jeśli leczenie indukcyjne okaże się skuteczne, pacjent będzie otrzymywał jedną dawkę leku ANKTIVA z BCG raz na tydzień przez 3 tygodnie w miesiącach 4, 7, 10, 13 i 19. Łącznie obejmie to 15 dawek leczenia podtrzymującego.
- Jeśli w miesiącu 25 lub później badanie nie wykaże żadnych oznak raka, pacjent będzie mógł otrzymywać lek ANKTIVA z BCG raz na tydzień przez 3 tygodnie w miesiącach 25, 31 i 37. Maksymalnie może być podanych 9 takich dodatkowych dawek. Reakcja guza na leczenie będzie oceniana co najmniej co 3 miesiące przez maksymalnie 24 miesiące.
- Lekarz może zalecić przerwanie leczenia lekiem ANKTIVA z BCG w następujących sytuacjach:
 - o jeśli choroba będzie utrzymywać się po ponownym leczeniu indukcyjnym,
 - o jeśli dojdzie do wznowy (nawrotu) lub pogorszenia choroby,
 - o jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane,
 - o jeśli pacjent będzie otrzymywał leczenie przez 37 miesięcy.

Przerwanie podawania leku ANKTIVA

Nie należy przerywać leczenia tym lekiem bez rozmowy ze swoim lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów otrzymujących lek ANKTIVA razem z BCG.

Może wystąpić podrażnienie pęcherza moczowego (odczuwanego jako pieczenie lub dyskomfort) podczas leczenia, gdy lek będzie znajdował się w pęcherzu, lub po oddaniu moczu. Ponadto przez maksymalnie 24 godzin po podaniu leczenia w moczu może być widoczna krew. Objawy takie są zwykle łagodne i przemijające. **Jeśli takie objawy są ciężkie lub utrzymują się długo, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.**

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować u ponad 1 na 10 osób)

- Ból lub dyskomfort podczas oddawania moczu (dyzuria),
- Częste oddawanie małych ilości moczu (częstomocz),
- Obecność krwi w moczu (krwiomocz) lub zapalenie pęcherza z krwawieniem (krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego),
- Nagła silna nagła potrzeba oddania moczu (naglące parcie na mocz),
- Zmęczenie (męczliwość),
- Zakażenie dróg moczowych,
- Dreszcze,
- Gorączka,
- Ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból w boku i ból w obrębie ręki lub nogi.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób)

- Nagły skurcz pęcherza moczowego, trudności z opróżnieniem pęcherza (zatrzymanie moczu), trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, nadmierne oddawanie moczu w nocy (nykturia), objawy ze strony dolnych dróg moczowych, zmniejszenie przepływu moczu (cienki strumień moczu), niezdolność kontrolowania oddawania moczu (nietrzymanie moczu), zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie pęcherza niespowodowane zakażeniem (niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego), ból dróg moczowych, dyskomfort dróg moczowych, ból pęcherza, dyskomfort w pęcherzu, podrażnienie pęcherza, nagła i nieopanowana potrzeba oddania moczu (nietrzymanie moczu z parcia naglącego), obecność białych krwinek w moczu (leukocyturia), obecność komórek rakowych w moczu,
- Dusznosc lub trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej,
- Powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia),
- Nudności (mdłości),
- Nocne poty,
- Biegunka,
- Ból głowy,
- Zmniejszenie apetytu,
- Swędzenie skóry (świąd),
- Wysypka,
- Osłabienie mięśni,
- Ból penisa, uczucie pieczenia penisa, zapalenie gruczołu krokowego, nierakowe powiększenie prostaty (łagodny rozrost gruczołu krokowego), uczucie pieczenia sromu i pochwy,
- Odwodnienie,
- Wymioty,
- Choroba grypopodobna,
- Obecność bakterii w moczu bez objawów (bakteriomocz bezobjawowy) i dodatni wynik testu na zawartość bakterii w moczu (bakteriomocz),
- Mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), mała liczba czerwonych krwinek spowodowana przez niezwykle duże czerwone krwinki (niedokrwistość makrocytowa), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona liczba białych krwinek we krwi (leukocytoza), obecność bakterii we krwi (bakteriemia),
- Zawroty głowy,
- Zaparcia,
- Bóle mięśni, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha i ból tuż nad kością łonową (ból nadłonowy),
- Ból stawów,
- Zakażenie obejmujące cały organizm (sepsa).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- Zmniejszone filtrowanie nerkowe (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej obniżony),
- Nieprawidłowości w oddawaniu moczu,
- Zwiększona zawartość substancji odpadowych we krwi (mocznik we krwi podwyższony),
- Częste oddawanie moczu (wielomocz),
- Nietypowa wydzielina z penisa (wydzielina z prącia),
- Ból stawów (zapalenie stawów),
- Bolesność w miejscu stosowania leczenia (ból w miejscu podania).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ANKTIVA

Lek ANKTIVA będzie przechowywany w szpitalu lub klinice. Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ANKTIVA

- Substancją czynną leku jest nogapendekin alfa inbakicept. Jedna fiołka (0,4 ml) zawiera 400 mikrogramów nogapendekinu alfa inbakiceptu.

Pozostałe składniki to: dwusodowy fosforan, potasu dwuwodorofosforan, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek. Patrz punkt 2 „Lek ANKTIVA zawiera potas i sód”.

Jak wygląda lek ANKTIVA i co zawiera opakowanie

Ten lek ma postać roztworu przezroczystego do lekko opalizującego i bezbarwnego do lekko żółtego.

Lek dostępny jest w pudełku zawierającym 1 fiolkę jednodawkową.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podawanie produktu leczniczego

Produkt ANKTIVA jest zalecany w dawce 400 mikrogramów podawanej do pęcherza moczowego jako mieszanina z roztworem BCG w zalecanej dawce 50 ml przez cewnik. Po zakończeniu podawania należy usunąć cewnik. Mieszanina produktu ANKTIVA z BCG powinna pozostać w pęcherzu moczowym przez 2 godziny, a następnie pęcherz należy opróżnić. Jeżeli pacjent nie jest w stanie utrzymać zawiesiny w pęcherzu przez 2 godziny, należy pozwolić mu opróżnić pęcherz wcześniej w razie potrzeby. Nie należy powtarzać dawki, jeśli pacjent odda mocz przed upływem 2 godzin.

Należy zapoznać się z informacjami na temat utrzymywania produktu w pęcherzu i pozycji pacjenta podczas podawania zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego BCG.

Stabilność przygotowanej mieszaniny

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność mieszaniny produktu ANKTIVA:

- z produktem OncoTICE przez okres do 2 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C w warunkach ochrony przed światłem.
- z produktem BCG-medac przez okres do 24 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C w warunkach ochrony przed światłem.

Produkt ANKTIVA badano tylko w skojarzeniu z produktami OncoTICE i BCG-medac.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia/rekonstytucji/rozcieńczenia wyklucza możliwość skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem widocznych cząstek stałych i przebarwienia, jeśli umożliwia to rodzaj pojemnika i charakter roztworu. Należy odrzucić fiolkę, jeśli w roztworze widoczne są cząstki stałe.

Przygotować zawiesinę BCG zgodnie z instrukcjami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego BCG przewidzianego do użycia. Można użyć tylko produktu OncoTICE lub BCG-medac.

Wziąć fiolkę produktu ANKTIVA (nie wytrząsać), zdjąć wieczko flip-off i zdezynfekować korek. Pobrać 0,4 ml produktu ANKTIVA, używając jałowej igły i strzykawki (o pojemności 1-3 ml). Zachowując zasady aseptyki, niezwłocznie dodać produkt ANKTIVA do pojemnika z roztworem chlorku sodu zawierającego zawiesinę BCG, używając odpowiednich złączy i (lub) membrany (w zależności od potrzeb), w zależności od pojemnika z roztworem chlorku sodu użytego do przygotowania zawiesiny BCG. Wymieszać delikatnie zawiesinę.

Jakąkolwiek rozlaną ilość mieszaniny produktu ANKTIVA z BCG należy usunąć przez pokrycie zalanego obszaru papierowymi ręcznikami nasączonymi prątkobójczym środkiem dezynfekcyjnym na co najmniej 10 minut. Niezużyta mieszaninę produktu ANKTIVA z BCG oraz całe wyposażenie, materiały i elementy mające z nią kontakt należy traktować i usunąć jak materiał stanowiący zagrożenie biologiczne.

Przypadkowe narażenie na mieszaninę produktu ANKTIVA z BCG może nastąpić przez zakłucie, przez otwartą ranę skóry lub spożycie mieszaniny. Takie narażenie nie powinno doprowadzić do poważnych niekorzystnych następstw zdrowotnych u zdrowych osób. Jednakże w razie podejrzanego przypadkowego zakłucia, zaleca się przeprowadzenie testu skórno PPD (próby tuberkulinowej TST) w momencie zdarzenia oraz po sześciu tygodniach z celu wykrycia konwersji odczynu tuberkulinowego.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Standardowe środki ostrożności dotyczące środków ochrony indywidualnej są takie same, jak w przypadku BCG. Użycie produktu ANKTIVA nie wymaga dodatkowych środków ostrożności poza środkami związanymi ze stosowaniem produktu BCG.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.