

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ANKTIVA 400 microgramas concentrado para suspensão intravesical

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis (0,4 ml) contém 400 microgramas de nogapendekin alfa inbakicept.

Nogapendekin alfa inbakicept é um complexo que consiste em dois componentes de nogapendekin alfa ligados ao inbakicept, produzido na linha celular de ovário de hamster chinês (CHO-K1) mediante tecnologia recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para suspensão intravesical.

Nogapendekin alfa inbakicept é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada com pH 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ANKTIVA em combinação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da bexiga não músculo-invasivo (NMIBC) que não respondem ao BCG com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Terapêutica de indução

ANKTIVA é recomendado numa dose de 400 microgramas, administrada por via intravesical na forma de uma mistura com BCG, numa dose recomendada de 50 ml uma vez por semana durante 6 semanas. Um segundo ciclo de indução (reindução) pode ser administrado no caso de CIS residual $\pm$ Ta de alto grau na primeira avaliação após a indução (na semana 12) (ver secção 4.4 relativa à reconsideração de cistectomia em doentes com doença residual). Para propriedades farmacodinâmicas, ver secção 5.1.

Terapêutica de manutenção

Após a terapêutica de indução com BCG e ANKTIVA, para doentes sem doença ou com Ta de baixo grau, é recomendado o tratamento de continuação com uma dose de 400 microgramas administrada por via intravesical com BCG uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas nos meses 4, 7, 10, 13 e 19 (num total de 15 doses).

A presença de Ta de baixo grau exigirá um procedimento de ressecção transuretral de tumor da bexiga (RTUTB) antes da instilação. O tratamento pode ser adiado até 28 dias após o procedimento de RTUTB, se necessário. Para doentes com uma resposta completa contínua, definida por resultados negativos na cistoscopia (com RTUTB/biópsias, se aplicável) e na citologia da urina no mês 25 e seguintes, podem ser administradas instilações de manutenção com ANKTIVA e BCG uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas nos meses 25, 31 e 37 para um máximo de 9 instilações adicionais. A avaliação do estado do tumor deve ser efetuada a cada 3 meses durante um máximo de 24 meses. A avaliação da resposta contínua para além de 24 meses é efetuada de acordo com as normas da prática clínica local.

A duração recomendada do tratamento é até à persistência da doença após o último ciclo de indução (inicial, ou se administrada, segunda indução), recorrência ou progressão da doença (novo CIS e/ou qualquer doença T1 ou superior), toxicidade inaceitável ou uma duração máxima de tratamento de 37 meses.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos na população idosa.

Compromisso hepático e/ou renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ANKTIVA na população pediátrica em crianças com 0 a menos de 18 anos de idade para a indicação NMIBC que não respondem ao BCG com CIS com ou sem tumores papilares.

Modo de administração

Via intravesical.

Não agitar.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração intravesical, ver secção 6.6.

ANKTIVA é administrado por via intravesical com BCG na bexiga através de um cateter. Conectar um cateter ao recipiente da suspensão diretamente ou utilizando uma seringa de 50 ml encaixada numa agulha/conector de tamanho adequado, retirar 50 ml da mistura de ANKTIVA com BCG e ligar a um cateter urinário. Instilar a mistura através do cateter urinário e para dentro da bexiga.

Após a instilação estar concluída, o cateter é removido. A mistura de ANKTIVA em associação com BCG é retida na bexiga durante 2 horas e, em seguida, eliminada por micção. Aos doentes que não consigam reter a suspensão durante 2 horas deve ser permitido urinar mais cedo, se necessário. A dose não deve ser repetida se o doente urinar antes de decorrerem 2 horas.

Ver Resumo das Características do Medicamento do BCG para informação sobre a retenção na bexiga e o posicionamento do doente durante a instilação na bexiga.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Exclusivamente para via intravesical. ANKTIVA NÃO deve ser administrado por via subcutânea, intravenosa ou intramuscular.

Infeções/reações sistémicas graves por BCG

A possibilidade de infeções sistémicas graves por BCG com necessidade de terapêutica antituberculose deverá ser considerada antes de iniciar a terapêutica com BCG. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do BCG específico que está a ser utilizado.

Risco de progressão para cancro da bexiga músculo-invasivo e metastático com adiamento da cistectomia

O adiamento da cistectomia em doentes com NMIBC que não respondem ao BCG com CIS, com ou sem tumores papilares, tratado com a terapêutica com a associação de ANKTIVA com BCG pode levar ao desenvolvimento de cancro da bexiga músculo-invasivo ou metastático.

Dos 100 doentes avaliáveis com CIS que não respondem ao BCG tratados com a associação de ANKTIVA com BCG no estudo QUILT-3.032, 10% (n = 10; IC de 95%: 4,9-17,6%) progrediu para cancro da bexiga músculo-invasivo (T2 ou superior), incluindo dois casos que ocorreram durante o período de tratamento. Destes 10 doentes, 3 alcançaram uma resposta completa (RC) antes da progressão (período de tratamento de 16,1-108,0 semanas), enquanto 7 não tinham alcançado RC (período de tratamento de 5,3-24,1 semanas). Quatro destes 7 participantes sem RC receberam uma segunda indução (reindução). Quatro doentes apresentaram progressão determinada no momento da cistectomia. O tempo mediano entre a determinação de CIS persistente ou recorrente e a progressão para doença músculo-invasiva foi de 224 dias (intervalo: 0–854). Entre todos os participantes no estudo QUILT-3.032 com até 63,5 meses de seguimento, 5% dos participantes desenvolveu doença metastática aos 24 meses (nenhum aos 12 meses). A progressão para doença músculo-invasiva ou metastática ocorreu em cinco de setenta (5/70) doentes que não foram submetidos a reindução e em cinco de trinta (5/30) doentes que receberam um segundo ciclo de indução (reindução). Nos doentes que receberam reindução (n=30, 30%), a taxa de RC foi de 50% (IC de 95%: 31,3; 68,7) e a duração da resposta completa (DoR) foi de 12,0 meses (IC de 95%: 3,9; 21,5). No subgrupo de doentes que não necessitaram de reindução (n=70), a taxa de RC foi de 80% (IC de 95%: 68,7; 88,6) e a DoR foi de 28,7 meses (IC de 95%: 20,7; não alcançada).

Se os doentes com CIS clinicamente elegíveis para cistectomia não tiverem obtido uma RC (ausência de doença ou Ta de baixo grau) ao tratamento após um ciclo de indução de ANKTIVA em associação com BCG na avaliação às 12 semanas, a cistectomia deve ser reconsiderada como uma alternativa à reindução (ver secção 4.2). O risco de desenvolver cancro da bexiga músculo-invasivo ou metastático aumenta quanto mais a cistectomia for adiada na presença de CIS persistente.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 1 semana após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do tratamento em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com ANKTIVA. Contudo, em modelos murinos de gestação, a via da IL-15 aumenta as células *natural killer* (NK) uterinas, produzindo assim interferão-gama (IFN- γ). Isto perturba a tolerância materna ao feto e resulta num aumento da perda embriofetal (ver secção 5.3). Estes resultados indicam um possível risco. O tratamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica (ver secção 5.2) da mulher a amamentar ao nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) após a administração intravesical é insignificante (abaixo do limite de quantificação). Não existem dados sobre a presença de nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) no leite materno, sobre os efeitos na criança amamentada ou sobre a produção de leite. O tratamento pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do tratamento na fertilidade. Não são esperados quaisquer efeitos sobre a fertilidade, uma vez que a exposição sistémica ao nogapendekin alfa inbakicept após a administração intravesical é inferior ao limite de quantificação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do tratamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentes provenientes do estudo QUILT-3.032 foram: disúria (35%), hematúria (35%), polaquiúria (32%), infeção do trato urinário (24%), urgência urinária (22%), fadiga (20%), calafrios (13%), dor musculoesquelética (11%) e pirexia (10%). As frequências das reações adversas medicamentosas apresentadas podem não ser totalmente atribuíveis apenas ao medicamento, podendo incluir contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação.

Mais de um doente apresentou as seguintes reações adversas de grau ≥ 3 : infeção do trato urinário (4 doentes, 2%), bacteriemia (2 doentes, 1%), sepsia (2 doentes, 1%), hematúria (5 doentes, 3%), dor musculoesquelética (2 doentes, 1%) e mialgia (2 doentes, 1%).

Mais de um doente apresentou as seguintes reações adversas graves: infeção do trato urinário (3 doentes, 2%), bacteriemia (2 doentes, 1%), hematúria (5 doentes, 3%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas registradas num estudo clínico (n=180) no qual foi administrado ANKTIVA em associação com BCG aos participantes (46 a 93 anos de idade).

A frequência das reações adversas foi determinada de acordo com os seguintes critérios: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas medicamentosas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e por frequência¹.

Tabela 1: Reações adversas com ANKTIVA em associação com BCG

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato urinário
	Frequentes	Cistite, Bacteriúria ^a , Bacteriemia, Sepsia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia ^b , Leucocitose, Linfadenopatia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído, Desidratação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, Cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, Náuseas, Dor abdominal ^c , Obstipação, Vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Suores noturnos, Prurido, Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética ^d
	Frequentes	Mialgia ^e , Artralgia, Fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Artrite
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Hematúria ^f , Disúria, Polaquiúria, Urgência urinária
	Frequentes	Espasmo vesical, Cistite não infecciosa, Noctúria, Incontinência urinária, Dor no trato urinário ^g , Retenção urinária, Dor vesical ^h , Incontinência de urgência, Sintomas do trato urinário inferior, Hesitação urinária,

		Fluxo urinário diminuído, Leucocitúria ⁱ
	Pouco frequentes	Anormalidade da urina, Poliúria, Ritmo de filtração glomerular diminuído, Ureia no sangue aumentada
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Dor genital ^j , Prostatite, Hiperplasia benigna da próstata
	Pouco frequentes	Descarga peniana
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, Calafrios, Pirexia
	Frequentes	Estado gripal, Dor torácica
	Pouco frequentes	Dor no local de instilação
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Creatinina no sangue aumentada, Presença de células cancerosas na urina
^a inclui bacteriúria, bacteriúria assintomática e teste bacteriológico positivo ^b inclui anemia e anemia macrocítica ^c inclui dor abdominal, dor abdominal inferior e dor suprapúbica ^d inclui dor musculoesquelética, dor nas costas, dor no flanco e dor nas extremidades ^e inclui mialgia e dor ^f inclui hematúria, cistite hemorrágica e presença de sangue na urina ^g inclui dor no trato urinário e desconforto do trato urinário ^h inclui dor na bexiga, desconforto vesical e irritação vesical ⁱ inclui leucocitúria e leucócitos na urina ^j inclui dor peniana, sensação de ardor no pénis, sensação de ardor vulvovaginal		

Acontecimentos adversos imunorrelacionados

Dado o mecanismo imunoativador do nogapendekin alfa inbakicept, as toxicidades imunorrelacionadas não podem ser excluídas, embora a exposição sistémica a seguir à administração intravesical seja inferior ao limite de quantificação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados que indiquem que uma sobredosagem possa conduzir a outros sintomas que não os efeitos indesejáveis descritos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados rigorosamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, devendo ser instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interleucinas, código ATC: L03AC03

Mecanismo de ação

O nogapendekin alfa inbakicept é um agonista do recetor da IL-15. A IL-15 sinaliza através de um recetor heterotrimérico, que é composto pela subunidade cadeia gama comum (γc), pela subunidade cadeia beta (βc) e pela subunidade alfa específica da IL-15, o recetor da IL-15 α . A IL-15 é apresentada em trans pelo recetor da IL-15 α ao recetor partilhado IL-2/IL-15 (βc e γc) na superfície das células T CD4⁺ e CD8⁺ e das células NK.

A ligação do nogapendekin alfa inbakicept ao seu recetor resulta na proliferação e ativação das células NK, células T CD4⁺, CD8⁺ e de memória, sem a proliferação das células Treg imunossupressoras.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade

Na Fase 2b do estudo QUILT-2.005, 5% dos participantes apresentou anticorpos anti-medimento emergentes do tratamento. No estudo QUILT-3.032, 3% dos participantes apresentou anticorpos anti-medimento emergentes do tratamento.

Não foram observadas evidências de impacto dos anticorpos anti-medimento na farmacocinética, eficácia ou segurança. Contudo, os dados são limitados.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tratamento foi avaliada no QUILT-3.032, um ensaio multicêntrico, de braço único, aberto em 100 adultos com NMIBC de alto risco que não respondem ao BCG, com CIS com ou sem doença papilar Ta/T1 após ressecção transuretral.

O CIS do NMIBC de alto risco que não responde ao BCG foi definido como CIS persistente ou recorrente isolado ou com doença Ta/T1 no prazo de 12 meses após a conclusão da terapêutica adequada com BCG. A terapêutica adequada com BCG foi definida como a administração de pelo menos 5 de 6 doses de um ciclo de indução inicial mais pelo menos 2 de 3 doses de terapêutica de manutenção ou pelo menos 2 de 6 doses de um segundo ciclo de indução. Antes do tratamento, todos os doentes com doença Ta ou T1 tinham sido submetidos a ressecção transuretral de tumor da bexiga (RTUTB) a fim de remover toda a doença ressecável. Foi permitida a presença de CIS residual que não fosse passível de ressecção completa, fulguração ou cauterização. O ensaio excluiu doentes com antecedentes ou evidência de cancro da bexiga músculo-invasivo (i.e., T2, T3, T4), localmente avançado, metastático e/ou extravesical (i.e., uretra, ureter ou pélvis renal) e doentes imunocomprometidos com terapêutica sistémica crónica contínua com esteroides (> 10 mg de prednisona oral por dia ou equivalente).

Os doentes receberam 400 microgramas de ANKTIVA com BCG por semana durante 6 semanas consecutivas durante o período de tratamento de indução e, depois, uma vez por semana a cada 3 semanas aos 4, 7, 10, 13 e 19 meses (num total de 15 doses) para doentes sem ou com doença Ta de baixo grau. A presença de doença Ta de baixo grau exigiu um procedimento de RTUTB antes da instilação. Foi permitido o adiamento do tratamento até 28 dias após a RTUTB/biópsia, se necessário. Doentes com CIS persistente ou doença Ta de alto grau aos 3 meses foram elegíveis para receberem um segundo ciclo de indução. Os doentes com uma RC contínua, conforme definido por resultados negativos na cistoscopia (com RTUTB/biópsias, conforme aplicável) e na citologia da urina aos 25 meses foram elegíveis para receberem instilações adicionais uma vez por semana a cada 3 semanas consecutivas nos meses 25, 31 e 37 para um máximo de 9 instilações adicionais. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 3 meses durante um máximo de 2 anos. A avaliação da resposta contínua para além do mês 24 foi efetuada de acordo com as normas da prática clínica local. Era exigida a realização de biópsias aleatórias ou dirigidas por cistoscopia nos primeiros 6 meses após o início do tratamento para confirmar a RC.

O principal parâmetro de avaliação de eficácia foi a resposta completa (RC) em qualquer momento, determinada por meio de revisão patológica local e duração da resposta. A RC foi definida como:

- Cistoscopia negativa e citologia da urina negativa (incluindo atípica); ou
- Cistoscopia positiva com NMIBC Ta de baixo grau ou benigno comprovado por biópsia e citologia negativa; ou
- Cistoscopia negativa com citologia da urina maligna se ambos os seguintes critérios forem cumpridos: i) o cancro situa-se no trato superior ou na uretra prostática, e ii) as biópsias vesicais aleatórias são negativas.
- Uma consulta em que se verifica uma cistoscopia negativa com uma ou mais citologias urinárias consecutivas em falta, suspeitas ou malignas, e a citologia da urina subsequente é negativa ou atípica e a cistoscopia é normal (ou biópsia negativa se a cistoscopia for suspeita ou anormal), é considerada uma resposta completa.

A mediana etária dos doentes foi de 73 anos (intervalo: 50–91 anos); 87% eram do sexo masculino; de raça branca (90%), negra (7%), asiática (1%), nativa americana ou nativa do Alasca (1%) ou desconhecida (1%); e os doentes apresentavam índice de desempenho ECOG inicial de 0 (83%) ou 1 (17%). O estado tabágico não foi obtido no estudo QUILT-3.032. Do número total de doentes em estudos clínicos de ANKTIVA para NMIBC que não responde ao BCG, 84% tinham idade igual ou superior a 65 anos e 40% tinham idade igual ou superior a 75 anos.

As características do tumor à entrada no estudo foram CIS sem doença papilar Ta/T1 (74%), CIS com doença papilar Ta (17%) ou CIS com doença papilar T1 ± Ta (9%). O estado inicial da doença NMIBC de alto risco foi de 44% refratário e 56% em recidiva. O número mediano de doses de BCG previamente recebidas foi de 12 doses (intervalo: 5–48 doses); 13% recebeu previamente BCG em dose parcial. A modalidade de imagem da cistoscopia inicial foi apenas luz branca (63%), luz branca e azul (28%), banda estreita (6%) e desconhecida (3%).

A duração mediana do seguimento foi de 25,68 meses. Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 2. Trinta por cento (n = 30) dos doentes recebeu um segundo ciclo de indução.

Tabela 2: Resultados de eficácia no estudo QUILT-3.032

	ANKTIVA com BCG (n=100)
Taxa de resposta completa (IC de 95%)	71% (61, 80)
Duração mediana da resposta completa (DoR) (n=71)	26,6 meses (13,0; 49,9)
Intervalo em meses ^a	0,0; 54+ meses
Taxa de resposta dos respondedores aos 12 e 24 meses	
% (n) com RC aos 12 meses	66% (47/71)
% (n) com RC aos 24 meses	42% (30/71)

+Denota resposta em curso

a Com base em 71 doentes que alcançaram uma resposta completa em qualquer momento; reflete o período desde o momento em que a resposta completa foi alcançada.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ANKTIVA em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro da bexiga. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição sistêmica do nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) foi inferior a 100 pg/ml a seguir à dose recomendada aprovada em todos os participantes. Este valor ficou abaixo do limite inferior de quantificação em todos os doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade utilizando a administração por via intravenosa ou subcutânea, uma vez que a exposição sistêmica ao nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) após administração intravesical é desprezável.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com ANKTIVA. Pensa-se que a via da IL-15 está envolvida na manutenção da tolerância ao feto durante a gravidez. Um mecanismo de sinalização secundário da IL-15 demonstrou aumentar as células *natural killer uterinas* em modelos murinos de gestação. Isto produz interferão-gama (IFN- γ), o que perturba a tolerância materna ao feto e demonstrou resultar num aumento da perda embrionofetal.

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). Num estudo de toxicologia de dose repetida com a duração de 13 semanas e 1 mês em ratos e macacos, respetivamente, não foram observados efeitos significativos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos. Contudo, os macacos não eram sexualmente maduros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico
Di-hidrogenofosfato de potássio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade química e física em utilização da mistura de ANKTIVA com:

- OncoTICE ficou demonstrada durante um máximo de 2 horas entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.
- BCG-medac ficou demonstrada durante um máximo de 24 horas entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

ANKTIVA foi estudado apenas com OncoTICE e BCG-medac.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado

imediatamente, o tempo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,4 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de soro (elastómero de clorobutilo com revestimento Flurotec B2-40) e um selo de liga de alumínio contendo uma cápsula de fecho destacável de plástico de polipropileno amarelo.

Dimensão da embalagem: 1 frasco para injetáveis unidose.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Elimine o frasco para injetáveis se observar partículas visíveis.

Prepare a suspensão de BCG de acordo com as instruções fornecidas no Resumo das Características do Medicamento do fabricante do BCG específico que está a ser utilizado. Só devem ser utilizados OncoTICE e BCG-medac.

Obtenha um frasco para injetáveis de ANKTIVA (não agitar), remova a cápsula de fecho destacável e desinfete a rolha. Retire 0,4 ml de ANKTIVA com uma agulha e seringa estéreis (1–3 ml). Utilizando a técnica asséptica, adicione imediatamente ANKTIVA à solução de cloreto de sódio contendo a suspensão de BCG, utilizando conectores e/ou um septo apropriado (conforme necessário), dependendo do recipiente de solução salina utilizado para a suspensão de BCG. Misture suavemente a suspensão.

Qualquer derrame da mistura de ANKTIVA com BCG deve ser limpo cobrindo a área com toalhetes de papel embebidos em desinfetante tuberculicida durante pelo menos 10 minutos. O ANKTIVA com BCG não utilizado e todo o equipamento, consumíveis e recipientes que tenham estado em contacto com o mesmo devem ser manuseados e eliminados como resíduos com risco biológico.

A exposição accidental à mistura de ANKTIVA com BCG pode ocorrer por autoinoculação, por exposição dérmica através de uma ferida aberta ou por ingestão de ANKTIVA com BCG. A exposição não deverá produzir resultados adversos significativos para a saúde em indivíduos saudáveis. Contudo, em caso de suspeita de autoinoculação accidental, é aconselhada a realização do teste cutâneo de PPD (derivado proteico purificado) no momento do acidente e seis semanas depois para detetar a conversão do teste cutâneo.

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar o medicamento

As precauções padrão do equipamento de proteção individual são as mesmas que para o BCG. Não são necessárias precauções para o ANKTIVA além das precauções do BCG.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2002/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada deste medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança de nogapendekin alfa inbakicept em associação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) para o tratamento de doentes adultos com cancro da bexiga não músculo-invasivo (NMIBC) que não respondem ao BCG com carcinoma <i>in situ</i> (CIS) com ou sem tumores papilares, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados do estudo de Fase 2b, aberto e aleatorizado, em curso, QUILT-2.005, para avaliar a eficácia e segurança do BCG intravesical em associação com nogapendekin alfa inbakicept <i>versus</i> BCG isolado em doentes com cancro da bexiga não músculo-invasivo (NMIBC) sem tratamento prévio com BCG.	30 de junho de 2027
Para confirmar a eficácia e segurança de nogapendekin alfa inbakicept em associação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) para o tratamento de doentes adultos com cancro da bexiga não músculo-invasivo (NMIBC) que não respondem ao BCG com carcinoma <i>in situ</i> (CIS) com ou sem tumores papilares, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados finais, incluindo o período de seguimento de 5 anos dos doentes do estudo de Fase II/III, aberto, de braço único, em curso, QUILT 3.032.	31 de dezembro de 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ANKTIVA 400 microgramas concentrado para suspensão intravesical
nogapendekin alfa inbakicept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis (0,4 ml) contém 400 microgramas de nogapendekin alfa inbakicept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Fosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para suspensão intravesical
1 frasco para injetáveis unidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravesical.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Consultar o folheto informativo quanto ao prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2002/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ANKTIVA 400 µg concentrado para suspensão intravesical
nogapendekin alfa inbakicept
Via intravesical.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

ANKTIVA 400 microgramas concentrado para suspensão intravesical nogapendekin alfa inbakicept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ANKTIVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ANKTIVA
3. Como ANKTIVA é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ANKTIVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ANKTIVA e para que é utilizado

ANKTIVA contém a substância ativa nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro da bexiga que não se espalhou para fora da bexiga. É utilizado em adultos que não responderam ao tratamento com Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA é utilizado juntamente com BCG e ambos são administrados através da uretra na bexiga. Para mais informação sobre o BCG, leia o folheto informativo do medicamento BCG que lhe vai ser administrado.

Como funciona ANKTIVA

A substância ativa em ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, funciona através da ligação a uma proteína no sistema imunitário conhecida como recetor da interleucina-15 (IL-15). Isto ativa as células do sistema imunitário que visam e destroem as células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ANKTIVA

Não lhe deve ser administrado ANKTIVA

- se tem alergia ao nogapendekin alfa inbakicept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Risco de o seu cancro se agravar se a cirurgia para remover a bexiga completa ou parcialmente for adiada após o tratamento com este medicamento.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de ANKTIVA em crianças não foram ainda estabelecidas. Não lhe deve ser administrado este medicamento se tiver menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ANKTIVA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a tomar ou utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e contraceção

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O tratamento com ANKTIVA não é recomendado durante a gravidez. Isto porque se desconhece se o medicamento pode ser prejudicial para o feto.

Amamentação

ANKTIVA pode ser utilizado durante a amamentação.

Contraceção

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos (controlo de natalidade) eficazes durante o tratamento com ANKTIVA e durante uma semana após ter recebido a última dose. O seu médico irá aconselhá-la sobre métodos contraceptivos apropriados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com ANKTIVA não tem ou tem um impacto mínimo na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

ANKTIVA contém potássio e sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como ANKTIVA é administrado

ANKTIVA ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde qualificado.

A dose recomendada de ANKTIVA é de 400 microgramas. Este medicamento é administrado juntamente com BCG.

Administração

Antes da administração, não beba líquidos nas 4 horas anteriores à administração do tratamento. ANKTIVA é administrado com BCG na forma de instilação intravesical, que é um medicamento líquido administrado diretamente na bexiga através de um tubo fino e flexível (cateter) inserido na uretra (o tubo através do qual a urina sai do corpo a partir da bexiga). Depois de ANKTIVA e BCG serem administrados na bexiga, o cateter é removido da sua uretra.

Deve aguardar 2 horas após a administração do medicamento antes de esvaziar a bexiga (ou seja, urinar). Se não conseguir reter a mistura durante duas horas, ser-lhe-á permitido esvaziar a bexiga mais cedo, sem ter de repetir a dose.

Duração do tratamento

Terapêutica de indução

- Ser-lhe-á administrada uma dose de ANKTIVA com BCG uma vez por semana durante 6 semanas. Este tratamento é conhecido como terapêutica de indução.

Se o primeiro ciclo da terapêutica de indução não funcionar totalmente após 3 meses, poderá receber um segundo ciclo (denominado reindução) de ANKTIVA com BCG uma vez por semana durante mais 6 semanas.

Terapêutica de manutenção

- Se a terapêutica de indução tiver sido bem-sucedida, ser-lhe-á administrada uma dose de ANKTIVA com BCG uma vez por semana durante 3 semanas aos meses 4, 7, 10, 13 e 19. Isto totaliza 15 doses de manutenção.
- Se não existirem sinais de cancro ao mês 25 ou posterior, poderá receber ANKTIVA com BCG uma vez por semana durante 3 semanas aos meses 25, 31 e 37. Poderá ser administrado um máximo de 9 doses adicionais. A resposta do seu tumor ao tratamento será avaliada pelo menos a cada 3 meses durante um máximo de 24 meses.
- O seu médico poderá recomendar parar ANKTIVA com BCG nestas situações:
 - o se a doença persistir após a terapêutica de reindução,
 - o se a doença voltar ou piorar,
 - o se tiver efeitos indesejáveis graves ou
 - o se estiver a fazer o tratamento há 37 meses.

Se parar de receber ANKTIVA

Não pare o tratamento com este medicamento sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados em doentes que receberam ANKTIVA juntamente com BCG.

Pode ocorrer irritação da bexiga (como ardor ou desconforto) durante o tratamento, enquanto o medicamento está na sua bexiga ou após ter urinado. Também poderá observar sangue na urina até 24 horas após o tratamento. Estes sintomas são habitualmente ligeiros e temporários. **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se os seus sintomas forem graves ou durarem muito tempo.**

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor ou desconforto ao urinar (disúria)
- Urinar com frequência em pequenas quantidades (polaquiúria)
- Sangue na urina (hematúria) e inflamação da bexiga com sangramento (cistite hemorrágica)
- Vontade forte e súbita de urinar (urgência urinária)
- Cansaço (fadiga)
- Infecção do trato urinário
- Calafrios
- Febre (pirexia)
- Dor musculoesquelética, dor nas costas, dor no flanco e dor nas pernas ou braços

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Contração súbita da bexiga (espasmo da bexiga), dificuldade em esvaziar a bexiga (retenção urinária), hesitação urinária, urinar excessivamente durante a noite (noctúria), sintomas do trato urinário inferior, fluxo urinário diminuído (jato urinário fraco), incapacidade de controlar a urina (incontinência urinária), inflamação da bexiga (cistite), inflamação da bexiga não causada por infeção (cistite não infecciosa), dor no trato urinário, desconforto do trato urinário, dor na bexiga, desconforto vesical, irritação da bexiga, necessidade urgente e descontrolada de urinar (incontinência de urgência), glóbulos brancos na urina (leucocitúria), células cancerosas na urina
- Falta de ar ou dificuldade respiratória (dispneia), dor torácica
- Gânglios linfáticos inchados (linfadenopatia)
- Náuseas
- Suores noturnos

- Diarreia
- Dor de cabeça
- Apetite diminuído
- Comichão na pele (prurido)
- Erupção na pele
- Fraqueza muscular
- Dor no pênis, sensação de ardor no pênis, inflamação da glândula da próstata (prostatite), aumento não canceroso da glândula da próstata (hiperplasia benigna da próstata), sensação de ardor vulvovaginal
- Desidratação
- Vômito
- Estado gripal
- Bactérias na urina sem sintomas (bacteriúria assintomática) e teste bacteriológico positivo na urina (bacteriúria)
- Glóbulos vermelhos baixos (anemia), glóbulos vermelhos baixos causados por glóbulos vermelhos anormalmente grandes (anemia macrocítica), aumento da creatinina observadas na análise de sangue, aumento dos glóbulos brancos no sangue (leucocitose), bactérias no sangue (bacteriemia)
- Tonturas
- Prisão de ventre
- Dor/sensibilidade e dor muscular (mialgia), dor de barriga, dor no baixo ventre e dor imediatamente acima do osso púbico (dor suprapúbica)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Infecção generalizada (sepsia)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Filtração renal diminuída (ritmo de filtração glomerular diminuído)
- Anormalidade da urina
- Aumento dos níveis de resíduos no sangue (ureia no sangue aumentada)
- Urinar com frequência (poliúria)
- Líquido anormal a sair do pênis (descarga peniana)
- Dor nas articulações (artrite)
- Dor no local de tratamento (dor no local de instilação)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ANKTIVA

ANKTIVA será conservado no hospital ou na clínica. Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ANKTIVA

- A substância ativa é o nogapendekin alfa inbakicept. Um frasco para injetáveis de 0,4 ml contém 400 microgramas de nogapendekin alfa inbakicept.
- Os outros componentes são fosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Ver secção 2 «ANKTIVA contém potássio e sódio».

Qual o aspeto de ANKTIVA e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelada.

O medicamento está disponível em embalagens exteriores contendo 1 fasco para injetáveis unidose.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:Administração do medicamento

ANKTIVA é recomendado numa dose de 400 microgramas, administrada por via intravesical na forma de uma mistura com BCG numa dose recomendada de 50 ml através de um cateter na bexiga. Após a instilação estar concluída, o cateter é removido. A mistura de ANKTIVA em associação com BCG é retida na bexiga durante 2 horas e, em seguida, eliminada por micção. Aos doentes que não consigam reter a suspensão durante 2 horas deve ser permitido urinar mais cedo, se necessário. Não repetir a dose se o doente urinar antes de 2 horas.

Ver Resumo das Características do Medicamento do BCG para informação sobre a retenção na bexiga e o posicionamento do doente durante a instilação na bexiga.

Estabilidade em utilização

A estabilidade química e física em utilização da mistura de ANKTIVA com:

- OncoTICE ficou demonstrada durante um máximo de 2 horas entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.
- BCG-medac ficou demonstrada durante um máximo de 24 horas entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

ANKTIVA foi estudado apenas com OncoTICE e BCG-medac.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Elimine o frasco para injetáveis se observar partículas visíveis.

Prepare a suspensão de BCG de acordo com as instruções fornecidas no Resumo das Características do Medicamento do fabricante do BCG específico que está a ser utilizado. Só devem ser utilizados OncoTICE e BCG-medac.

Obtenha um frasco para injetáveis de ANKTIVA (não agitar), remova a cápsula de fecho destacável e desinfete a rolha. Retire 0,4 ml de ANKTIVA com uma agulha e seringa estéreis (1–3 ml). Utilizando a técnica asséptica, adicione imediatamente ANKTIVA à solução de cloreto de sódio contendo a suspensão de BCG, utilizando conectores e/ou um septo apropriado (conforme necessário), dependendo do recipiente de solução salina utilizado para a suspensão de BCG. Misture suavemente a suspensão.

Qualquer derrame da mistura de ANKTIVA com BCG deve ser limpo cobrindo a área com toalhetes de papel embebidos em desinfetante tuberculicida durante pelo menos 10 minutos. O ANKTIVA com BCG não utilizado e todo o equipamento, consumíveis e recipientes que tenham estado em contacto com o mesmo devem ser manuseados e eliminados como resíduos com risco biológico.

A exposição accidental à mistura de ANKTIVA com BCG pode ocorrer por autoinoculação, por exposição dérmica através de uma ferida aberta ou por ingestão de ANKTIVA com BCG. A exposição não deverá produzir resultados adversos significativos para a saúde em indivíduos saudáveis. Contudo, em caso de suspeita de autoinoculação accidental, é aconselhada a realização do teste cutâneo de PPD (derivado proteico purificado) no momento do acidente e seis semanas depois para detetar a conversão do teste cutâneo.

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar o medicamento

As precauções padrão do equipamento de proteção individual são as mesmas que para o BCG. Não são necessárias precauções para o ANKTIVA além das precauções do BCG.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.