

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANKTIVA 400 micrograme concentrat pentru suspensie intravezicală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon (0,4 ml) conține nogapendekin alfa inbakicept 400 micrograme.

Nogapendekin alfa inbakicept este un complex format din două nogapendekine alfa legate de inbakicept, produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1) prin tehnologie recombinantă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru suspensie intravezicală.

Nogapendekin alfa inbakicept este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ANKTIVA în asociere cu bacilul Calmette-Guérin (BCG) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de vezică urinară non-muscular invaziv (CVUNMI), care nu răspunde la BCG, cu carcinom in situ (CIS), cu sau fără tumori papilare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Terapie de inducție

ANKTIVA este recomandat la o doză de 400 micrograme; se administrează intravezical, sub formă de amestec cu BCG, la o doză recomandată de 50 ml o dată pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Un al doilea ciclu de inducție (reinducție) poate fi administrat în caz de CIS rezidual +/- Ta de grad înalt la prima evaluare după inducție (în săptămâna 12) (vezi pct. 4.4 cu privire la reconsiderarea cistectomiei la pacienții cu boală reziduală). Vezi pct. 5.1 pentru proprietățile farmacodinamice.

Terapie de întreținere

După terapia de inducție cu BCG și ANKTIVA, pentru pacienții fără boală sau cu Ta de grad scăzut, se recomandă continuarea tratamentului la o doză de 400 micrograme administrată intravezical, împreună cu BCG, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni consecutive, în lunile 4, 7, 10, 13 și 19 (pentru un total de 15 doze).

Prezența unei Ta de grad scăzut va necesita o procedură de rezecție transuretrală a tumorii vezicale (TURBT) înainte de instilare. Tratamentul poate fi amânat cu până la 28 de zile după procedura TURBT, dacă este necesar. Pentru pacienții cu un răspuns complet continuu, definit prin rezultate negative la cistoscopie [cu TURBT/biopsii, după caz] și citologia urinară din luna 25 și ulterior, se pot administra instilări de întreținere cu ANKTIVA și BCG o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni consecutive, în lunile 25, 31 și 37, pentru maximum 9 instilări suplimentare. Evaluarea statusului tumoral trebuie efectuată la fiecare 3 luni, timp de maximum 24 de luni. Evaluarea răspunsului continuu după luna 24 se efectuează conform standardelor comunității locale.

Durata recomandată a tratamentului este până la persistența bolii după ultimul ciclu de inducție (inițial sau, dacă se administrează, a doua inducție), recurența sau progresia bolii (CIS nou și/sau orice boală T1 sau mai avansată), toxicitate inacceptabilă sau o durată maximă de tratament de 37 de luni.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică și/sau renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală.

Copii și adolescenți

ANKTIVA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și mai puțin de 18 ani pentru indicația de CVUNMI CIS, care nu răspunde la BCG, cu sau fără tumori papilare.

Mod de administrare

Pentru administrare intravezicală.

A nu se agita.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrarea intravezicală, vezi pct. 6.6.

ANKTIVA se administrează intravezical împreună cu BCG în vezica urinară prin intermediul unui cateter. Se conectează un cateter direct la recipientul cu suspensie sau utilizând o seringă de 50 ml conectată la un ac/conector de dimensiune adecvată, se extrag 50 ml de amestec ANKTIVA cu BCG și se atașează la un cateter urinar. Se instilează amestecul prin cateterul urinar în vezică.

După finalizarea instilării, cateterul este îndepărtat. Amestecul de ANKTIVA cu BCG este reținut în vezică timp de 2 ore, apoi este eliminat. Pacienților care nu pot reține suspensia timp de 2 ore trebuie să li se permită să urineze mai devreme, dacă este necesar. Doza nu trebuie repetată dacă pacientul urinează mai devreme de 2 ore.

Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului al BCG pentru informații privind retenția în vezica urinară și poziționarea pacientului în timpul instilării în vezica urinară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Exclusiv pentru administrare intravezicală. ANKTIVA NU trebuie administrat subcutanat, intravenos sau intramuscular.

Infecții/reacții sistemice severe la BCG

Înainte de inițierea terapiei cu BCG trebuie luată în considerare posibilitatea apariției infecțiilor sistemice severe cu BCG, care necesită terapie antituberculoasă. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru amestecul BCG specific utilizat.

Riscul de progresie la cancer de vezică urinară muscular invaziv și metastatic în cazul amânării cistectomiei

Amânarea cistectomiei la pacienții cu CVUNMI cu CIS, cu sau fără tumori papilare, care nu răspunde la BCG, tratați cu ANKTIVA în asociere cu BCG ar putea duce la dezvoltarea cancerului de vezică urinară muscular invaziv sau metastatic.

Dintre cei 100 de pacienți evaluabili cu CIS care nu răspund la BCG tratați cu ANKTIVA în asociere cu BCG în studiul QUILT-3 032, 10% (n = 10; ÎI 95% 4,9-17,6%), au progresat către cancer de vezică urinară muscular invaziv (T2 sau mai avansat), inclusiv 2 cazuri în perioada de tratament. Dintre acești 10 pacienți, 3 au atins răspuns complet (RC) înainte de progresie (perioada de tratament 16,1-108,0 săptămâni), iar 7 nu atinseseră RC (perioada de tratament 5,3-24,1 săptămâni). La patru dintre acești 7 subiecți fără RC s-a administrat o a doua inducție (reinducție). La patru pacienți s-a stabilit progresia bolii în momentul cistectomiei. Timpul median dintre stabilirea diagnosticului de CIS persistent sau recurent și progresia către boală invazivă musculară a fost de 224 de zile (interval: 0-854). Dintre toți participanții la studiul QUILT-3.032 cu până la 63,5 luni de urmărire, 5% dintre participanți au dezvoltat boală metastatică la 24 de luni (niciunul până la 12 luni). Progresia la boală invazivă la nivel muscular sau metastatică a avut loc la cinci din șaptezeci (5/70) de pacienți la care nu s-a efectuat reinducția și la cinci din treizeci (5/30) de pacienți la care s-a efectuat un al doilea ciclu de inducție (reinducție).

La pacienții la care s-a efectuat reinducția (n=30, 30%), rata RC a fost de 50% (ÎI 95%: 31,3; 68,7), iar durata răspunsului complet (DR) a fost de 12,0 luni (ÎI 95%: 3,9; 21,5). În subgrupul de pacienți care nu au necesitat reinducție (n=70), rata RC a fost de 80% (ÎI 95%: 68,7; 88,6), iar DR a fost de 28,7 luni (ÎI 95%: 20,7, neatins).

Dacă pacienții cu CIS eligibili din punct de vedere medical pentru cistectomie nu au atins RC (absența bolii sau Ta de grad scăzut) la tratament după al doilea ciclu de inducție cu ANKTIVA în asociere cu BCG la evaluarea de la 12 săptămâni, trebuie să se reconsidere cistectomia ca alternativă la reinducție (vezi pct. 4.2). Riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară muscular invaziv sau metastatic crește cu cât cistectomia este amânată mai mult în prezența unui CIS persistent.

Excipienți

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tratamentului la femeile gravide sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii cu ANKTIVA asupra funcției de reproducere la animale; cu toate acestea, în modelele murine de sarcină, calea IL-15 crește numărul de celule natural killer uterine, producând astfel interferon- γ (IFN- γ). Aceasta perturbă toleranța maternă față de făt și are ca rezultat o creștere a pierderilor embriofetale (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial. Tratamentul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică (vezi pct. 5.2) la nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) după administrarea intravezicală la femeile care alăptează este neglijabilă (sub limita de cuantificare). Nu există informații privind prezența nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) în laptele uman sau efectele asupra copilului alăptat ori asupra producerii de lapte. Tratamentul poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele clinice privind efectele tratamentului asupra fertilității sunt inexistente. Nu se anticipează apariția de efecte asupra fertilității, deoarece expunerea sistemică la nogapendekin alfa inbakicept după administrarea intravezicală este sub limita de cuantificare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament din studiul QUILT-3.032 au fost: disurie (35%), hematurie (35%), polachiurie (32%), infecție a tractului urinar (24%), urgență de micțiune (22%), fatigabilitate (20%), frisoane (13%), dureri musculo-scheletice (11%) și febră (10%). Frecvențele reacțiilor adverse la medicament prezentate pot să nu fie în întregime atribuibile medicamentului în sine, ci pot include contribuții din partea bolii de bază sau din partea altor medicamente utilizate în asociere.

Mai mult de un pacient a prezentat următoarele reacții adverse de gradul ≥ 3 : infecție a tractului urinar (4 pacienți, 2%), bacteriemie (2 pacienți, 1%), sepsis (2 pacienți, 1%), hematurie (5 pacienți, 3%), durere musculo-scheletică (2 pacienți, 1%) și mialgie (2 pacienți, 1%).

Mai mult de un pacient a prezentat următoarele reacții adverse grave: infecție a tractului urinar (3 pacienți, 2%), bacteriemie (2 pacienți, 1%), hematurie (5 pacienți, 3%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse dintr-un studiu clinic (n=180) în care ANKTIVA în asociere cu BCG a fost administrat la subiecți (cu vârsta cuprinsă între 46 și 93 de ani).

Frecvența reacțiilor adverse a fost determinată conform următoarelor criterii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență.

Tabelul 1: Reacții adverse la ANKTIVA în asociere cu BCG

Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului urinar
	Frecvente	Cistită, Bacteriurie ^a , Bacteriemie, Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie ^b , Leucocitoză, Limfadenopatie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală, Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, Greață, Durere abdominală ^c , Constipație, Vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Transpirații nocturne, Prurit, Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică ^d
	Frecvente	Mialgie ^e , Artralgie, Slăbiciune musculară
	Mai puțin frecvente	Artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Hematurie ^f , Disurie, Poliachiurie, Urgență de micțiune
	Frecvente	Spasm al vezicii urinare, Cistită non-infecțioasă, Nicturie, Incontinență urinară, Durere la nivelul tractului urinar ^g , Retenție urinară, Durere la nivelul vezicii urinare ^h , Incontinență de urgență, Simptome ale tractului urinar inferior, Ezitare la urinare,

		Debit urinar scăzut, Leucociturie ⁱ
	Mai puțin frecvente	Urină anormală, Poliurie, Scădere a ratei de filtrare glomerulară, Scădere a ureei sanguine
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Durere genitală ^j , Prostatită, Hiperplazie benignă de prostată
	Mai puțin frecvente	Secreții peniene
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, Frisoane, Pirexie
	Frecvente	Boală pseudogripală, Durere toracică
	Mai puțin frecvente	Durere la locul instilării
Investigații diagnostice	Frecvente	Creatinină sanguină crescută, Celule canceroase prezente în urină
^a include bacteriurie, bacteriurie asimptomatică și test bacterian pozitiv ^b include anemie și anemie macrocitară ^c include durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior și durere suprapubiană ^d include durere musculo-scheletică, durere de spate, durere în flanc și durere la nivelul extremităților ^e include mialgie și durere ^f include hematurie, cistită hemoragică și prezența sângelui în urină ^g include durere la nivelul tractului urinar și disconfort la nivelul tractului urinar ^h include durere la nivelul vezicii urinare, disconfort la nivelul vezicii urinare și iritație la nivelul vezicii urinare ⁱ include leucociturie și leucocite în urină ^j include durere peniană, senzație de arsură peniană, senzație de arsură vulvovaginală		

Reacții adverse legate de imunitate

Având în vedere mecanismul de activare imună al nogapendekin alfa inabakicept, nu pot fi excluse toxicitățile legate de imunitate, deși expunerea sistemică la după administrarea intravezicală este sub limita de cuantificare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există date care să indice că un supradozaj poate duce la alte simptome decât reacțiile adverse descrise. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interleukine, codul ATC: L03AC03

Mecanism de acțiune

Nogapendekin alfa inbakicept este un agonist al receptorilor IL-15. IL-15 semnalizează prin intermediul unui receptor heterotrimeric compus din subunitatea lanțului gamma comun (γc), subunitatea lanțului beta (βc) și subunitatea alfa specifică IL-15, receptorul α IL-15. IL-15 este transprezentat de către receptorul α pentru IL-15 către receptorul comun IL-2/IL-15 (βc și γc) de pe suprafața celulelor T CD4+ și CD8+ și a celulelor NK.

Legarea nogapendekin alfa inbakicept la receptorul său are ca rezultat proliferarea și activarea celulelor NK, CD4+, CD8+ și a celulelor T de memorie, fără proliferarea celulelor Treg imunosupresoare.

Efecte farmacodinamice

Imunogenitate

În studiul QUILT-2.005 Faza 2b, 5% dintre subiecți au prezentat anticorpi antimedicament apăruiți în timpul tratamentului. În studiul QUILT-3.032, 3% dintre subiecți au prezentat anticorpi antimedicament apăruiți în timpul tratamentului.

Nu s-au observat dovezi ale impactului AMA asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței. Cu toate acestea, datele sunt limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tratamentului a fost evaluată în studiul QUILT-3.032, un studiu multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, efectuat la 100 de adulți cu CVUNMI cu CIS cu risc crescut, care nu răspunde la BCG, cu sau fără boală papilară Ta/T1 după rezecție transuretrală.

CVUNMI cu CIS cu risc crescut, care nu răspunde la BCG, a fost definit ca CIS persistent sau recurent, singur sau alături de boală Ta/T1, în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei BCG adecvate. Terapia BCG adecvată a fost definită ca administrarea a cel puțin 5 din 6 doze dintr-un ciclu inițial de inducție, plus fie cel puțin 2 din 3 doze de terapie de întreținere, fie cel puțin 2 din 6 doze dintr-un al doilea ciclu de inducție. Înainte de tratament, toți pacienții cu boală Ta sau T1 fuseseră supuși rezecției transuretrale a tumorii vezicale (TURBT) pentru a îndepărta integral boala rezecabilă. A fost permis CIS rezidual care nu putea fi abordat prin rezecție completă, fulgurație sau cauterizare. Studiul a exclus pacienții cu antecedente sau dovezi de cancer de vezică urinară muscular invaziv (adică T2, T3, T4), local avansat, metastatic și/sau extravezical (adică uretră, ureter sau pelvis renal) și pacienții imunocompromiși care urmau terapie cronică sistemică cu steroizi (>10 mg prednison oral zilnic sau echivalent).

Pacienților li s-a administrat ANKTIVA 400 micrograme împreună cu BCG săptămânal, timp de 6 săptămâni consecutive în perioada de tratament de inducție și apoi o dată pe săptămână, la interval de 3 săptămâni la 4, 7, 10, 13 și 19 luni (pentru un total de 15 doze) pentru pacienții fără boală Ta sau cu boală Ta de grad scăzut. Prezența bolii Ta de grad scăzut a necesitat o procedură TURBT înainte de instilare. Amânarea tratamentului a fost permisă cu până la 28 de zile după TURBT/biopsie, dacă a fost necesar. Pacienții cu CIS persistent sau boală Ta de grad înalt la 3 luni au fost eligibili pentru a li se administra un al doilea ciclu de inducție. Pacienții cu RC continuu, definit prin rezultate negative la cistoscopie (cu TURBT/biopsii, după caz) și citologie urinară la 25 de luni, au fost eligibili să li se administreze instilări suplimentare o dată pe săptămână, la fiecare 3 săptămâni consecutive, în lunile 25, 31 și 37, pentru maximum 9 instilări suplimentare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la

interval de 3 luni, timp de maximum doi ani. Evaluarea răspunsului continuu după luna 24 a fost efectuată conform standardelor comunității locale. Au fost necesare biopsii randomizate sau dirijate de cistoscopie în primele 6 luni de la inițierea tratamentului pentru a confirma RC.

Principalul indicator al rezultatului de eficacitate a fost răspunsul complet (RC) în orice moment, prin evaluare patologică locală și durata răspunsului. RC a fost definit drept:

- Cistoscopie negativă și citologie urinară negativă (inclusiv atipică); sau
- Cistoscopie pozitivă cu CVUNMI Ta benignă sau de grad scăzut confirmat prin biopsie și citologie negativă; sau
- Cistoscopie negativă cu citologie urinară malignă dacă sunt îndeplinite ambele criterii următoare: i) cancerul se găsește în tractul urinar superior sau în uretra prostatică și ii) biopsiile vezicale aleatorii sunt negative.
- O vizită la care cistoscopia este negativă cu una sau mai multe citologii urinare consecutive lipsă, suspecte sau maligne, și citologia urinară ulterioară este negativă sau atipică și cistoscopia normală (sau biopsia negativă dacă cistoscopia este suspectă sau anormală) este considerată un răspuns complet.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 73 de ani (interval, 50-91 de ani); 87% erau bărbați; distribuția rasială a fost albi (90%), negri (7%), asiatici (1%), amerindieni sau nativi din Alaska (1%) sau cu rasă necunoscută (1%); iar pacienții aveau un status de performanță ECOG inițial de 0 (83%) sau 1 (17%). Statusul privind fumatul nu a fost colectat în cadrul QUILT-3.032. Din numărul total de pacienți din studiile clinice cu ANKTIVA pentru CVUNMI care nu răspunde la BCG, 84% aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 40% aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Caracteristicile tumorii la intrarea în studiu au fost CIS fără boală papilară Ta/T1 (74%), CIS cu boală papilară Ta (17%) sau CIS cu boală papilară T1 +/- Ta (9%). Statusul inițial al bolii CVUNMI cu risc înalt a fost de 44% refractar și 56% recidivant. Numărul median de doze BCG administrate anterior a fost de 12 doze (interval: 5-48 de doze); 13% au utilizat o doză parțială înainte de BCG. Modalitatea de imagistică pentru cistoscopia inițială a fost doar lumină albă (63%), lumină albă și albastră (28%), bandă îngustă (6%) și cu modalitate necunoscută (3%).

Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 25,68 de luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 2. Treizeci la sută (n = 30) dintre pacienți au efectuat un al doilea ciclu de inducție.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea în cadrul QUILT-3.032

	ANKTIVA cu BCG (n=100)
Rată de răspuns complet (Î 95%)	71% (61, 80)
Durata mediană a răspunsului complet (DR) (n=71)	26,6 luni (13,0, 49,9)
Intervalul în luni ^a	0,0, +54 de luni
Rata RC a pacienților care au răspuns la tratament la 12 și 24 de luni	
% (n) cu RC la 12 luni	66% (47/71)
% (n) cu RC la 24 de luni	42% (30/71)

+Indică un răspuns continuu

a Bazat pe 71 de pacienți care au obținut un răspuns complet în orice moment; reflectă perioada de la momentul obținerii răspunsului complet.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ANKTIVA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de vezică urinară. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică la nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) a fost mai mică de 100 pg/ml după administrarea dozei recomandate aprobate la toți pacienții. Aceasta a fost sub limita inferioară de cuantificare la toți pacienții.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea în caz de administrare intravenoasă sau subcutanată, deoarece expunerea sistemică clinică la nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA) după administrarea intravezicală este neglijabilă.

Nu s-au efectuat studii cu ANKTIVA asupra funcției de reproducere la animale. Calea IL-15 este considerată a fi implicată în menținerea toleranței față de făt în timpul sarcinii. În modelele murine de sarcină, s-a demonstrat că un mecanism secundar de semnalizare al IL-15 crește numărul de celule natural killer uterine. Aceasta produce interferon-gama (IFN- γ), care perturbă toleranța maternă față de făt și s-a demonstrat că duce la o creștere a pierderilor embriofetale.

Nu au fost efectuate studii asupra fertilității la animale cu nogapendekin alfa inbakicept (ANKTIVA). Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate, efectuat la șobolani, respectiv maimuțe, cu durata de 13 săptămâni și respectiv 1 lună, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale masculilor și femelelor. Cu toate acestea, maimuțele nu erau mature din punct de vedere sexual.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării amestecului de ANKTIVA cu:

- OncoTICE a fost demonstrată timp de până la 2 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.
- BCG-medac a fost demonstrată timp de până la 24 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.

ANKTIVA a fost studiat doar împreună cu OncoTICE și BCG-medac.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,4 ml soluție într-un flacon de sticlă, cu dop de etanșare (elastomer clorobutlic cu strat Flurotec B2-40) și sigiliu din aliaj de aluminiu, incluzând un capac detașabil din plastic galben din polipropilenă.

Mărimea ambalajului: 1 flacon monodoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit. Eliminați flaconul dacă observați particule vizibile.

Preparați o suspensie de BCG conform instrucțiunilor furnizate în Rezumatul caracteristicilor produsului al producătorului pentru BCG specific utilizat. Trebuie utilizate doar OncoTICE și BCG-medac.

Luați un flacon de ANKTIVA (nu agitați), îndepărtați capacul detașabil și dezinfectați dopul. Extrageți 0,4 ml de ANKTIVA folosind un ac și o seringă sterile (1-3 ml). Folosind o tehnică aseptică, adăugați rapid ANKTIVA în soluția de clorură de sodiu care conține suspensia BCG, utilizând conectori și/sau un sept corespunzător (după cum este necesar), în funcție de recipientul cu soluție salină utilizat pentru suspensia BCG. Amestecați suspensia ușor.

Orice amestec ANKTIVA-BCG vărsat trebuie curățat prin acoperirea zonei cu prosoape de hârtie îmbibate cu dezinfectant tuberculocid timp de cel puțin 10 minute. Amestecul ANKTIVA-BCG neutilizat și toate echipamentele, consumabilele și recipientele care intră în contact cu acesta trebuie manipulate și eliminate drept substanțe biologice periculoase.

Expunerea accidentală la amestecul ANKTIVA-BCG poate avea loc prin autoinoculare, prin expunere dermică printr-o plagă deschisă sau prin ingerarea de ANKTIVA-BCG. Expunerea nu trebuie să producă reacții adverse semnificative asupra sănătății persoanelor sănătoase. Cu toate acestea, în caz că se suspicionează autoinocularea accidentală, se recomandă testarea PPD cutanată în momentul accidentului și șase săptămâni mai târziu, pentru a detecta conversia testului cutanat.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Precauțiile standard în ceea ce privește echipamentul individual de protecție sunt aceleași ca și cele pentru BCG. Nu sunt necesare precauții pentru ANKTIVA, pe lângă precauțiile pentru BCG.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/2002/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța administrării de nogapendekin alfa inbakicept în asociere cu bacilul Calmette-Guérin (BCG) pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de vezică urinară non-muscular invaziv (CVUNMI) care nu răspunde la BCG, cu carcinom în situ (CIS) cu sau fără tumori papilare, deținătorul autorizației de punere pe piață va depune rezultatele studiului QUILT-2.005 de fază 2b, randomizat, în regim deschis, aflat în desfășurare, pentru a evalua eficacitatea și siguranța administrării intravezicale de BCG în asociere cu nogapendekin alfa inbakicept, comparativ cu administrarea de BCG în monoterapie, la pacienții cu CVUNMI netratați anterior cu BCG.	30 iunie 2027
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța administrării de nogapendekin alfa inbakicept în asociere cu bacilul Calmette-Guérin (BCG) pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de vezică urinară non-muscular invaziv (CVUNMI) care nu răspunde la BCG, cu carcinom în situ (CIS) cu sau fără tumori papilare, deținătorul autorizației de punere pe piață va depune rezultatele finale, inclusiv perioada de urmărire de 5 ani, pentru pacienții din studiul QUILT-3.032, un studiu de fază II/III, cu un singur braț, în regim deschis, aflat în desfășurare.	31 decembrie 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA CUTIEI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ANKTIVA 400 micrograme concentrat pentru suspensie intravezicală
nogapendekin alfa inbakicept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon (0,4 ml) conține nogapendekin alfa inbakicept 400 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru suspensie intravezicală
1 flacon monodoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravezicală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/2002/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ANKTIVA 400 µg concentrat pentru suspensie intravezicală
nogapendekin alfa inbakicept
Pentru administrare intravezicală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ANKTIVA 400 micrograme concentrat pentru suspensie intravezicală nogapendekin alfa inbakicept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ANKTIVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ANKTIVA
3. Cum se administrează ANKTIVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ANKTIVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ANKTIVA și pentru ce se utilizează

ANKTIVA conține substanța activă nogapendekin alfa inbakicept.

ANKTIVA se utilizează la adulți pentru tratarea unui tip de cancer de vezică urinară care nu s-a răspândit în afara vezicii urinare. Se utilizează la adulții care nu au răspuns la tratamentul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA se utilizează împreună cu BCG și ambele se administrează prin uretră în vezica urinară. Pentru mai multe informații despre BCG, citiți prospectul medicamentului BCG care vi se va administra.

Cum acționează ANKTIVA

Substanța activă din ANKTIVA, nogapendekin alfa inbakicept, acționează prin legarea la o proteină din sistemul imunitar cunoscută sub numele de receptorul BGC al interleukinei-15 (IL-15). Aceasta activează celulele din sistemul imunitar care vizează și distrug celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ANKTIVA

Nu trebuie să vi se administreze ANKTIVA

- dacă sunteți alergic la nogapendekin alfa inbakicept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Risc de agravare a cancerului, dacă intervenția chirurgicală de îndepărtare a întregii vezici urinare sau a unei părți din aceasta este amânată după tratamentul cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ANKTIVA la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă aveți vârsta sub 18 ani.

ANKTIVA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și contracepția

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Tratamentul cu ANKTIVA nu este recomandat în timpul sarcinii. Acest lucru este determinat de faptul că nu se știe dacă medicamentul poate dăuna fătului.

Alăptarea

ANKTIVA poate fi utilizat în timpul alăptării.

Contracepție

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri de contracepție (contraceptive) eficace în timpul tratamentului cu ANKTIVA și timp de o săptămână după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va oferi sfaturi cu privire la măsurile contraceptive adecvate.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu ANKTIVA nu are niciun impact sau are un impact minim asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

ANKTIVA conține potasiu și sodiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per flacon, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează ANKTIVA

ANKTIVA vă va fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății instruit.

Doza recomandată de ANKTIVA este de 400 micrograme. Acest medicament se administrează împreună cu BCG.

Administrare

Înainte de tratament - nu beți niciun lichid cu 4 ore înainte de administrarea tratamentului. ANKTIVA se administrează împreună cu BCG prin instilare intravezicală, adică un medicament lichid este administrat direct în vezica urinară printr-un tub subțire și flexibil (cateter) introdus în uretră (traiectul prin care urina părăsește corpul din vezica urinară). După ce ANKTIVA și BCG sunt administrate în vezica urinară, cateterul este îndepărtat din uretră.

Trebuie să așteptați 2 ore după ce vi se administrează acest medicament înainte de a vă goli vezica urinară (adică de a urina). Dacă nu puteți reține amestecul timp de două ore, vi se va permite să urinați mai devreme, fără a fi nevoie să repetați doza.

Durata tratamentului

Terapie de inducție

- Vi se va administra o doză de ANKTIVA cu BCG o dată pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Aceasta poartă denumirea de terapie de inducție.

Dacă prima rundă de terapie de inducție nu funcționează complet după 3 luni, este posibil să vi se administreze un al doilea ciclu (numit reinducție) de ANKTIVA cu BCG o dată pe săptămână, timp de încă 6 săptămâni.

Terapie de întreținere

- Dacă terapia de inducție reușește, vi se va administra o doză de ANKTIVA cu BCG o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni, în lunile 4, 7, 10, 13 și 19. Aceasta înseamnă până la 15 doze de întreținere.
- Dacă nu există semne de cancer în luna 25 sau mai târziu, este posibil să vi se administreze ANKTIVA cu BCG o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni, în lunile 25, 31 și 37. Se pot administra maximum 9 doze suplimentare. Răspunsul tumorii la tratament va fi evaluat cel puțin o dată la 3 luni, timp de până la 24 de luni.
- Medicul dumneavoastră vă poate recomanda oprirea administrării ANKTIVA cu BCG în următoarele situații:
 - o dacă boala persistă după terapia de reinducție,
 - o dacă boala reapare sau se agravează,
 - o dacă aveți reacții adverse grave sau
 - o dacă ați urmat tratamentul timp de 37 de luni.

Dacă încetați să vi se mai administreze ANKTIVA

Nu încetați tratamentul cu acest medicament fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat ANKTIVA împreună cu BCG.

Iritația vezicii urinare (cum ar fi senzație de arsură sau disconfort) poate apărea în timpul tratamentului, cât timp medicamentul se află în vezica urinară sau după ce urinați. De asemenea, este posibil să observați sânge în urină timp de până la 24 de ore după tratament. Aceste simptome sunt de obicei ușoare și temporare. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă simptomele sunt severe sau durează mult timp.**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere sau disconfort la urinare (disurie)
- Urinare frecventă și în cantități mici (polachiurie)
- Sânge în urină (hematurie) și inflamație a vezicii urinare însoțită de sângerare (cistită hemoragică)
- O nevoie puternică și bruscă de a urina (urgență de micțiune)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Infecție la nivelul tractului urinar
- Frisoane
- Febră (pirexie)
- Durere muscularo-scheletică, durere de spate, durere în flanc și durere la nivelul brațelor sau picioarelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Contracție bruscă a vezicii urinare (spasm vezical), dificultăți de golire a vezicii urinare (retenție urinară), ezitare la urinare, urinare excesivă în timpul nopții (nicturie), simptome ale tractului urinar inferior, scădere a debitului urinar (jet urinar slab), incapacitate de a controla urinarea (incontinență urinară), inflamație a vezicii urinare (cistită), inflamație a vezicii urinare necauzată de infecție (cistită non-infecțioasă), durere la nivelul tractului urinar, disconfort la nivelul tractului urinar, durere la nivelul vezicii urinare, disconfort la nivelul vezicii urinare, iritație la nivelul vezicii urinare, nevoie urgentă și necontrolată de a urina (incontinență de urgență), leucocite în urină (leucociturie), celule canceroase în urină
- Respirație scurtată sau dificultăți la respirație (dispnee), durere în piept
- Ganglioni limfatici umflați (limfadenopatie)
- Greață
- Transpirații nocturne
- Diaree
- Durere de cap
- Scădere a poftei de mâncare
- Mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- Erupecii trecătoare pe piele
- Slăbiciune musculară
- Durere la nivelul penisului, senzație de arsură la nivelul penisului, inflamație a prostatei (prostatită), mărire a prostatei care nu este cauzată de cancer (hiperplazie benignă de prostată), senzație de arsură vulvovaginală
- Deshidratare
- Vărsături
- Boală pseudogripală
- Bacterii în urină fără simptome (bacteriurie asimptomatică) și analiză urinară pozitivă pentru bacterii (bacteriurie),
- Număr scăzut de globule roșii (anemie), număr scăzut de globule roșii cauzat de globule roșii neobișnuit de mari (anemie macrocitară), creștere a creatininei observată la analizele de sânge, creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză), bacterii în sânge (bacteriemie)
- Amețeală
- Constipație
- Durere/sensibilitate musculară (mialgie), durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior și durere chiar deasupra osului pubian (durere suprapubiană)
- Durere articulară (artralgie)
- Infecție răspândită în tot corpul (sepsis)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Filtrare renală redusă (scădere a ratei de filtrare glomerulară)
- Urină anormală
- Creștere a nivelului de deșeuri din sânge (creștere a valorii ureei din sânge)
- Urinare frecventă (poliurie)
- Scurgeri neobișnuite de lichid din penis (secreții peniene)
- Durere articulară (artrită)
- Durere la locul tratamentului (durere la locul instilării)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ANKTIVA

ANKTIVA va fi păstrat la spital sau clinică. A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ANKTIVA

- Substanța activă este nogapendekin alfa inbakicept. Un flacon de 0,4 ml conține nogapendekin alfa inbakicept 400 micrograme.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu. Vezi pct. 2 „ANKTIVA conține potasiu și sodiu”.

Cum arată ANKTIVA și conținutul ambalajului

Acest medicament este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie.

Medicamentul este disponibil într-o cutie care conține 1 flacon monodoză.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Administrarea medicamentului

ANKTIVA este recomandat la o doză de 400 micrograme; se administrează intravezical sub formă de amestec cu BCG, la o doză recomandată de 50 ml în vezica urinară, printr-un cateter. După finalizarea instilării, cateterul este îndepărtat. Amestecul de ANKTIVA cu BCG este reținut în vezică timp de 2 ore, apoi este eliminat. Pacienților care nu pot reține suspensia timp de 2 ore trebuie să li se permită să urineze mai devreme, dacă este necesar. Nu repetați doza dacă pacientul urinează mai devreme de 2 ore.

Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului al BCG pentru informații privind retenția în vezica urinară și poziționarea pacientului în timpul instilării în vezica urinară.

Stabilitatea în timpul utilizării

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării amestecului de ANKTIVA cu:

- OncoTICE a fost demonstrată până la 2 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.
- BCG-medac a fost demonstrată până la 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.

ANKTIVA a fost studiat doar împreună cu OncoTICE și BCG-medac.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit. Eliminați flaconul dacă observați particule vizibile.

Preparați o suspensie de BCG conform instrucțiunilor furnizate în Rezumatul caracteristicilor produsului al producătorului pentru BCG specific utilizat. Trebuie utilizate doar OncoTICE și BCG-medac.

Luați un flacon de ANKTIVA (nu agitați), îndepărtați capacul detașabil și dezinfectați dopul. Extrageți 0,4 ml de ANKTIVA folosind un ac și o seringă sterile (1-3 ml). Folosind o tehnică aseptică, adăugați rapid ANKTIVA în soluția de clorură de sodiu care conține suspensia BCG, utilizând conectori și/sau un sept corespunzător (după cum este necesar), în funcție de recipientul cu soluție salină utilizat pentru suspensia BCG. Amestecați suspensia ușor.

Orice amestec ANKTIVA-BCG vărsat trebuie curățat prin acoperirea zonei cu prosoape de hârtie îmbibate cu dezinfectant tuberculocid timp de cel puțin 10 minute. Amestecul ANKTIVA-BCG neutilizat și toate echipamentele, consumabilele și recipientele care intră în contact cu acesta trebuie manipulate și eliminate drept substanțe biologice periculoase.

Expunerea accidentală la amestecul ANKTIVA-BCG poate avea loc prin autoinoculare, prin expunere dermică printr-o plagă deschisă sau prin ingerarea de ANKTIVA-BCG. Expunerea nu trebuie să producă reacții adverse semnificative asupra sănătății persoanelor sănătoase. Cu toate acestea, în caz că se suspicionează autoinocularea accidentală, se recomandă testarea PPD cutanată în momentul accidentului și șase săptămâni mai târziu pentru a detecta conversia testului cutanat.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Precauțiile standard în ceea ce privește echipamentul individual de protecție sunt aceleași ca și cele pentru BCG. Nu sunt necesare precauții pentru ANKTIVA, pe lângă precauțiile pentru BCG.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.