

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrát na intravezikálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka (0,4 ml) obsahuje 400 mikrogramov nogapendekín-alfa-inbakiceptu.

Nogapendekín-alfa-inbakicept je komplex pozostávajúci z dvoch nogapendekínov-alfa naviazaných na inbakicept, produkovaný v bunkovej línii vaječníkov čínskeho škrečka (CHO-K1) pomocou rekombinantnej technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na intravezikálnu suspenziu.

Nogapendekín-alfa-inbakicept je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne žltkastý roztok s pH 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek ANKTIVA v kombinácii s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so svalovo neinvazívnou rakovinou močového mechúra (*non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC) nereagujúcou na BCG s karcinómom *in situ* (*carcinoma in situ*, CIS) s papilárnymi nádormi alebo bez nich.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Indukčná liečba

Liek ANKTIVA sa odporúča v dávke 400 mikrogramov; podáva sa intravezikálne ako zmes s BCG v odporúčanej dávke 50 ml jedenkrát týždenne počas 6 týždňov. V prípade reziduálneho CIS +/- Ta vysokého stupňa pri prvom hodnotení po indukcii (v 12. týždni) sa môže podať druhý indukčný cyklus (reindukcia) (pozri časť 4.4 týkajúcu sa opätovného zváženia cystektómie u pacientov s reziduálnym ochorením). Farmakodynamické vlastnosti, pozri časť 5.1.

Udržiavacia liečba

Po indukčnej liečbe BCG a liekom ANKTIVA sa u pacientov bez ochorenia alebo s Ta nízkeho stupňa odporúča pokračovať v liečbe s dávkou 400 mikrogramov podávanou intravezikálne s BCG jedenkrát týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov v 4., 7., 10., 13. a 19. mesiaci (celkovo 15 dávok).

Prítomnosť Ta nízkeho stupňa si bude pred instiláciou vyžadovať transuretrálnu resekciu nádoru močového mechúra (*transurethral resection of bladder tumour*, TURBT). Liečba môže byť po zákroku TURBT v prípade potreby odložená maximálne o 28 dní. U pacientov s pretrvávajúcou úplnou odpoveďou (*complete response*, CR) definovanou negatívnymi výsledkami cystoskopie [s TURBT/biopsiami podľa potreby] a cytológiou moču v 25. mesiaci a neskôr sa môžu podávať udržiavacie instilácie s liekom ANKTIVA a BCG jedenkrát týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov v 25., 31. a 37. mesiaci pre maximálne 9 dodatočných instilácií. Hodnotenie stavu nádoru sa má vykonávať každé 3 mesiace počas obdobia až 24 mesiacov. Hodnotenie pretrvávajúcej odpovede po 24. mesiaci sa vykonáva podľa miestnych noriem.

Odporúčaná dĺžka liečby je do pretrvávania ochorenia po poslednom indukčnom cykle (počiatočnom alebo druhom cykle, ak bol podaný), recidívy alebo progresie ochorenia (nový CIS a/alebo akékoľvek ochorenie stupňa T1 alebo vyššie), neprijateľnej toxicity alebo maximálnej dĺžky liečby 37 mesiacov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U staršej populácie nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie lieku ANKTIVA sa netýka pediatrickej populácie vo veku 0 až menej ako 18 rokov v indikácii CIS NMIBC nereagujúcej na BCG s papilárnymi nádormi alebo bez nich.

Spôsob podávania

Na intravezikálne použitie.

Netraste.

Pokyny na riedenie lieku pred intravezikálnym podaním, pozri časť 6.6.

ANKTIVA sa podáva intravezikálne spolu s BCG do močového mechúra prostredníctvom katétra. Pripojte katéter priamo k nádobe so suspenziou alebo pomocou 50 ml injekčnej striekačky pripojenej k ihle/konektoru vhodnej veľkosti, natiahnite 50 ml zmesi lieku ANKTIVA s BCG a pripojte k močovému katétru. Zmes instilujte cez močový katéter a do močového mechúra.

Po dokončení instilácie sa katéter vyberie. Zmes lieku ANKTIVA v kombinácii s BCG sa ponechá v močovom mechúre 2 hodiny a močový mechúr sa potom vyprázdni. Pacienti, ktorí nie sú schopní udržať suspenziu 2 hodiny, majú mať možnosť vymočiť sa skôr, ak je to potrebné. Dávka sa nemá opakovať, ak sa pacient vymočí skôr ako po 2 hodinách.

Informácie o zadržiavaní v močovom mechúre a polohovaní pacienta počas instilácie do močového mechúra sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku BCG.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Len na intravezikálne použitie. ANKTIVA sa NEMÁ podávať subkutánne, intravenózne ani intramuskulárne.

Závažné systémové infekcie/reakcie súvisiace s BCG

Pred začatím liečby BCG sa má zvážiť možnosť závažných systémových infekcií súvisiacich s BCG, ktoré si vyžadujú protituberkulóznu liečbu. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre konkrétny používaný BCG.

Riziko progresie do svalovo invazívnej a metastatickej rakoviny močového mechúra pri odloženej cystektómii

Odloženie cystektómie u pacientov s NMIBC nereagujúcou na BCG s CIS s papilárnymi nádormi alebo bez nich, liečených terapiou liekom ANKTIVA v kombinácii s BCG, môže viesť k rozvoju svalovo invazívnej alebo metastatickej rakoviny močového mechúra.

Zo 100 hodnotiteľných pacientov s CIS nereagujúcim na BCG, ktorí boli liečení liekom ANKTIVA v kombinácii s BCG v štúdií QUILT-3.032, došlo u 10 % (n = 10; 95 % IS 4,9 – 17,6 %) k progresii na svalovo invazívnu (T2 alebo vyšší stupeň) rakovinu močového mechúra vrátane dvoch prípadov, ktoré sa vyskytli počas obdobia liečby. Z týchto 10 pacientov traja dosiahli úplnú odpoveď (CR) pred progresiou (obdobie liečby 16,1 – 108,0 týždňov), zatiaľ čo siedmi nedosiahli CR (obdobie liečby 5,3 – 24,1 týždňa). Štyria z týchto 7 účastníkov bez CR dostali druhú indukčnú liečbu (reindukciu). U štyroch pacientov bola v čase cystektómie zistená progresia. Medián času medzi stanovením perzistentného alebo recidivujúceho CIS a progresiou do svalovo invazívneho ochorenia bol 224 dní (rozpätie: 0 – 854). Zo všetkých účastníkov štúdie QUILT-3.032 s maximálne 63,5 mesiacov sledovania sa u 5 % účastníkov vyvinulo metastatické ochorenie do 24 mesiacov (u žiadneho z nich sa neobjavilo do 12 mesiacov). Progresia do svalovo invazívneho alebo metastatického ochorenia sa vyskytla u piatich zo sedemdesiatich (5/70) pacientov, ktorí nedostali reindukčnú liečbu, a u piatich z tridsiatich (5/30) pacientov, ktorí absolvovali druhý indukčný cyklus (reindukciu). U pacientov, ktorí dostali reindukciu (n = 30, 30 %), bola miera CR 50 % (95 % IS: 31,3; 68,7) a trvanie úplnej odpovede (*duration of complete response*, DoR) bolo 12,0 mesiacov (95 % IS: 3,9; 21,5). V podskupine pacientov, ktorí nepotrebovali reindukciu (n = 70), bola miera CR 80 % (95 % IS: 68,7; 88,6) a DoR bola 28,7 mesiacov (95 % IS: 20,7; nedosiahnutá).

Ak pacienti s CIS, ktorí sú z medicínskeho hľadiska vhodní na cystektómiu, nedosiahli pri hodnotení po 12 týždňoch CR (neprítomnosť ochorenia alebo Ta nízkeho stupňa) na liečbu po indukčnom cykle liekom ANKTIVA v kombinácii s BCG, má sa opätovne zvážiť cystektómia ako alternatíva k reindukcii (pozri časť 4.2). Riziko vzniku svalovo invazívnej alebo metastatickej rakoviny močového mechúra sa zvyšuje s časom odkladania cystektómie v prítomnosti perzistentného CIS.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 1 týždňa po poslednej dávke.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití liečby u gravidných žien. S liekom ANKTIVA sa neuskutočnili štúdie reprodukcie na zvieratách; v myších modeloch gravidity však dráha IL-15 zvyšuje počet prirodzených zabíjačských buniek v maternici, čím sa produkuje interferón gama (IFN- γ). To narúša toleranciu matky voči plodu a vedie k zvýšenému výskytu embryofetálnej straty (pozri časť 5.3). Tieto výsledky naznačujú potenciálne riziko. Liečba sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Neočakávajú sa žiadne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia (pozri časť 5.2) dojčiacej ženy nogapendekín-alfa inbakiceptu (ANKTIVA) po intravezikálnom podaní je zanedbateľná (pod hranicou kvantifikácie). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti nogapendekín-alfa-inbakiceptu (ANKTIVA) v ľudskom mlieku ani o účinkoch na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka. Liečba sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch liečby na fertilitu. Neočakávajú sa žiadne účinky na fertilitu, keďže systémová expozícia nogapendekín-alfa-inbakiceptu po intravezikálnom podaní je pod hranicou kvantifikácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liečba nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek zo štúdie QUILT-3.032 boli: dyzúria (35 %), hematúria (35 %), polakizúria (32 %), infekcia močových ciest (24 %), nutkanie na močenie (22 %), únava (20 %), zimnica (13 %), bolesť svalov a kostí (11 %) a pyrexia (10 %). Uvedené frekvencie nežiaducich reakcií na liek nemusia byť pripísateľné jedine samotnému lieku, ale môžu zahŕňať vplyv základného ochorenia alebo iných liekov používaných v kombinácii.

Viac ako jeden pacient mal nasledujúce nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa: infekcia močových ciest (4 pacienti, 2 %), bakteriémia (2 pacienti, 1 %), sepsa (2 pacienti, 1 %), hematúria (5 pacientov, 3 %), bolesť svalov a kostí (2 pacienti, 1 %) a myalgia (2 pacienti, 1 %).

Viac ako jeden pacient mal nasledujúce závažné nežiaduce reakcie: infekcia močových ciest (3 pacienti, 2 %), bakteriémia (2 pacienti, 1 %), hematúria (5 pacientov, 3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie v klinickej štúdii (n = 180), v ktorej bol liek ANKTIVA podávaný účastníkom (vo veku 46 až 93 rokov) v kombinácii s BCG.

Frekvencia nežiaducich reakcií bola stanovená podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek ANKTIVA v kombinácii s BCG

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcia močových ciest
	časté	cystitída, bakteriúria ^a , bakteriémia, sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	anémia ^b , leukocytóza, lymfadenopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla, dehydratácia
Poruchy nervového systému	časté	závraty, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, nauzea, abdominálna bolesť ^c , zápcha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	nočné potenie, pruritus, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť svalov a kostí ^d
	časté	myalgia ^e , artralgia, svalová slabosť
	menej časté	artritída
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	hematúria ^f , dyzúria, polakizúria, nutkanie na močenie
	časté	spazmus močového mechúra, neinfekčná cystitída, noktúria, inkontinencia moču, bolesť močových ciest ^g , zadržiavanie moču, bolesť močového mechúra ^h , urgentná inkontinencia, symptómy v dolných močových cestách, oneskorený začiatok močenia, slabý prúd moču,

		leukocytúria ⁱ
	menej časté	abnormálny nález v moči, polyúria, znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie, zvýšená hladina močoviny v krvi
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	bolesť pohlavných orgánov ^j , prostatitída, benígna hyperplázia prostaty
	menej časté	výtok z penisu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únavu, zimnica, pyrexia
	časté	ochorenie podobné chrípke, bolesť na hrudníku
	menej časté	bolesť v mieste podania
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, prítomnosť rakovinových buniek v moči
^a zahŕňa bakteriúriu, asymptomatickú bakteriúriu a pozitívny bakteriálny test ^b zahŕňa anémiu a makrocytárnu anémiu ^c zahŕňa bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha a suprapubickú bolesť ^d zahŕňa bolesť svalov a kostí, bolesť chrbta, bolesť v boku a bolesť v končatinách ^e zahŕňa myalgiu a bolesť ^f zahŕňa hematóriu, hemoragickú cystitídu a prítomnosť krvi v moči ^g zahŕňa bolesť močových ciest a diskomfort v močových cestách ^h zahŕňa bolesť močového mechúra, diskomfort v močovom mechúre a podráždenie močového mechúra ⁱ zahŕňa leukocytúriu a prítomnosť bielych krviniek v moči ^j zahŕňa bolesť penisu, pocit pálenia v penise, pocit pálenia vo vulve a vagíne		

Nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou

Vzhľadom na imunitu aktivujúci mechanizmus nogapendekín-alfa-inabakiceptu nemožno vylúčiť toxicity súvisiace s imunitou, hoci systémová expozícia po intravezikálnom podaní je pod hranicou kvantifikácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že by predávkovanie mohlo viesť k iným symptómom než ako sú opísané nežiaduce účinky. V prípade predávkovania je potrebné pacientov dôsledne sledovať na prejavy alebo symptómy nežiaducich reakcií a začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interleukíny, ATC kód: L03AC03

Mechanizmus účinku

Nogapendekín-alfa-inbakicept je agonista receptora IL-15. IL-15 vysiela signály prostredníctvom heterotrimérneho receptora, ktorý sa skladá zo spoločnej podjednotky reťazca gama (γ), podjednotky reťazca beta (β) a podjednotky alfa špecifickej pre IL-15, receptora IL-15 α . IL-15 je trans-prezentovaný receptorom IL-15 α na spoločnom receptore IL-2/IL-15 (β a γ) na povrchu CD4+ a CD8+ T buniek a NK buniek.

Väzba nogapendekín-alfa-inbakiceptu na jeho receptor vedie k proliferácii a aktivácii NK, CD4+, CD8+ a pamäťových T buniek bez proliferácie imunosupresívnych Treg buniek.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

V štúdií QUILT-2.005 fázy 2b malo 5 % účastníkov protilátky proti lieku, ktoré sa objavili v priebehu liečby. V štúdií QUILT-3.032 mali 3 % účastníkov protilátky proti lieku, ktoré sa objavili v priebehu liečby.

Nepozorovali sa žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť. Údaje sú však obmedzené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť liečby sa hodnotila v skúšaní QUILT-3.032, jednoramennom, otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní u 100 dospelých s vysokorizikovou NMIBC nereagujúcou na BCG s CIS s papilárnym ochorením Ta/T1 alebo bez neho po transuretrálnej resekcii.

CIS vysokorizikovej NMIBC nereagujúcej na BCG bol definovaný ako perzistentný alebo recidivujúci CIS samostatne alebo s ochorením Ta/T1 do 12 mesiacov od dokončenia primeranej liečby BCG. Primeraná liečba BCG bola definovaná ako podanie najmenej 5 zo 6 dávok počiatočného indukčného cyklu a buď najmenej 2 z 3 dávok udržiavacej liečby, alebo najmenej 2 zo 6 dávok druhého indukčného cyklu. Pred liečbou podstúpili všetci pacienti s ochorením Ta alebo T1 transuretrálnu resekciu nádoru močového mechúra (TURBT) s cieľom odstrániť celé resekovateľné ochorenie. Reziduálny CIS, ktorý nebol vhodný na kompletnú resekciu, fulguráciu alebo kauterizáciu, bol povolený. Z klinického skúšania boli vylúčení pacienti s anamnézou alebo dôkazom svalovo invázivnej (t. j. T2, T3, T4), lokálne pokročilej, metastatickej a/alebo extravezikálnej (t. j. močová rúra, močovod alebo obličková panvička) rakoviny močového mechúra a imunokompromitovaní pacienti s prebiehajúcou chronickou systémovou steroidnou terapiou (> 10 mg perorálne podávaného prednizónu denne alebo ekvivalent).

Pacienti dostávali 400 mikrogramov lieku ANKTIVA s BCG týždenne počas 6 po sebe nasledujúcich týždňov v období indukčnej liečby a potom jedenkrát týždenne každé 3 týždne v 4., 7., 10., 13. a 19. mesiaci (celkovo 15 dávok) u pacientov bez ochorenia alebo s ochorením Ta nízkeho stupňa. Prítomnosť ochorenia Ta nízkeho stupňa si vyžadovala TURBT pred instiláciou. V prípade potreby bolo povolené odloženie liečby maximálne o 28 dní po TURBT/biopsii. Pacienti s perzistentným CIS alebo s ochorením Ta vysokého stupňa boli po 3 mesiacoch vhodní na podstúpenie druhého indukčného cyklu. Pacienti s pretrvávajúcou CR definovanou negatívnymi výsledkami cystoskopie (s TURBT/biopsiami podľa potreby) a cytológiou moču v 25. mesiaci boli vhodní na podanie ďalších instilácií jedenkrát týždenne každé 3 po sebe nasledujúce týždne v 25., 31. a 37. mesiaci pre maximálne 9 dodatočných instilácií. Hodnotenie stavu nádoru sa vykonalo každé 3 mesiace počas obdobia až dvoch rokov. Hodnotenie pretrvávajúcej odpovede po 24 mesiacoch sa vykonalo podľa miestnych noriem. Na potvrdenie CR bolo potrebné vykonať náhodné alebo cystoskopicky riadené biopsie v priebehu prvých 6 mesiacov po začatí liečby.

Hlavným meradlom účinnosti bola úplná odpoveď (CR) kedykoľvek na základe lokálneho patologického vyšetrenia a trvania odpovede. CR bola definovaná ako:

- negatívna cystoskopia a negatívna (vrátane atypickej) cytológia moču; alebo
- pozitívna cystoskopia s biopsicky potvrdenou benígnou NMIBC alebo NMIBC Ta nízkeho stupňa a negatívnou cytológiou; alebo
- negatívna cystoskopia s malígnou cytológiou moču, ak sú splnené obe tieto kritériá: i) rakovina sa nachádza v horných močových cestách alebo prostatickej močovej rúre a ii) náhodné biopsie močového mechúra sú negatívne;
- návšteva, pri ktorej je cystoskopia negatívna s jedným alebo viacerými po sebe nasledujúcimi chýbajúcimi, suspektnými alebo malígnymi cytologickými nálezmi v moči a následná cytológia moču je negatívna alebo atypická a cystoskopia je normálna (alebo negatívna biopsia, ak je cystoskopia suspektná alebo abnormálna), sa považuje za úplnú odpoveď.

Medián veku pacientov bol 73 rokov (rozpätie 50 – 91 rokov); 87 % boli muži; etnické zloženie: belosi (90 %), černosi (7 %), Aziati (1 %), americkí Indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky (1 %) alebo neznámi (1 %); a pacienti mali východiskový stav výkonnosti ECOG 0 (83 %) alebo 1 (17 %). V štúdií QUILT-3.032 sa nezisťovali údaje o fajčení. Z celkového počtu pacientov v klinických štúdiách lieku ANKTIVA na liečbu NMIBC nereagujúcej na BCG bolo 84 % vo veku 65 rokov alebo starších a 40 % vo veku 75 rokov alebo starších.

Charakteristiky nádoru pri vstupe do štúdie boli CIS bez papilárneho ochorenia Ta/T1 (74 %), CIS s papilárnym ochorením Ta (17 %) alebo CIS s papilárnym ochorením T1 +/- Ta (9 %). Východiskový stav vysokorizikovej NMIBC bol v 44 % refraktérny a v 56 % recidivujúci. Medián počtu predchádzajúcich dávok BCG bol 12 dávok (rozpätie: 5 – 48 dávok); 13 % dostalo predchádzajúcu čiastočnú dávku BCG. Východiskovou modalitou cystoskopického zobrazovania bolo iba biele svetlo (63 %), biele a modré svetlo (28 %), úzke pásmo (6 %) a neznáme (3 %).

Medián trvania sledovania bol 25,68 mesiaca. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2. Tridsať percent (n = 30) pacientov podstúpilo druhý indukčný cyklus.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v štúdií QUILT-3.032

	ANKTIVA s BCG (n = 100)
Miera úplnej odpovede (95 % IS)	71 % (61, 80)
Medián trvania úplnej odpovede (DoR) (n = 71)	26,6 mesiaca (13,0; 49,9)
Rozpätie v mesiacoch ^a	0,0; 54+ mesiacov
Miera CR u respondentov po 12 a 24 mesiacoch	
% (n) s CR po 12 mesiacoch	66 % (47/71)
% (n) s CR po 24 mesiacoch	42 % (30/71)

+ Označuje pretrvávajúcu odpoveď.

a Na základe 71 pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď kedykoľvek; odráža obdobie od času dosiahnutia úplnej odpovede.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ANKTIVA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe rakoviny močového mechúra (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou.

To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia nogapendekín-alfa-inbakiceptu (ANKTIVA) bola nižšia ako 100 pg/ml po podaní schválenej odporúčanej dávky u všetkých pacientov. To bolo pod dolnou hranicou kvantifikácie u všetkých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity pri intravenóznom alebo subkutánnom podaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, pretože klinická systémová expozícia nogapendekín-alfa-inbakiceptu (ANKTIVA) po intravezikálnom podaní je zanedbateľná.

S liekom ANKTIVA sa neuskutočnili štúdie reprodukcie na zvieratách. Predpokladá sa, že dráha IL-15 sa podieľa na udržaní tolerancie voči plodu počas gravidity. V myších modeloch gravidity sa preukázalo, že sekundárny signálny mechanizmus IL-15 zvyšuje počet uterinných prirodzených zabíjačských buniek. Tým sa produkuje interferón gama (IFN- γ), ktorý narúša toleranciu matky voči plodu a preukázalo sa, že vedie k zvýšeniu embryofetálnych strát.

S nogapendekín-alfa-inbakiceptom (ANKTIVA) sa neuskutočnili štúdie fertility na zvieratách. V 13-týždňovej a 1-mesačnej toxikologickej štúdii po opakovaných dávkach u potkanov a opíc, v uvedenom poradí, neboli zaznamenané žiadne významné účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc. Opice však neboli sexuálne zrelé.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenfosforečnan disodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Voda na injekcie
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita zmesi ANKTIVA s:

- OncoTICE počas používania bola preukázaná po dobu až 2 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a ochrane pred svetlom.
- BCG-medac počas používania bola preukázaná po dobu až 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a ochrane pred svetlom.

ANKTIVA sa skúmala iba s liekmi OncoTICE a BCG-medac.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní počas používania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,4 ml roztok v sklenej injekčnej liekovke so sérovou zátkou (chlórbutylový elastomér s povrchovou úpravou Flurotec B2-40) a tesnenie z hliníkovej liatiny obsahujúcim žlté plastové polypropylénové odklápacie viečko.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka s jednou dávkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia, ak to roztok a obal umožňujú. Ak sú prítomné viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Suspenziu BCG pripravte podľa pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku výrobcu pre konkrétny používaný BCG. Majú sa používať iba lieky OncoTICE a BCG-medac.

Zoberte injekčnú liekovku s liekom ANKTIVA (netraste), odstráňte odklápacie viečko a vydezinfikujte zátku. Natiahnite 0,4 ml lieku ANKTIVA pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky (1 – 3 ml). Pomocou čistej techniky ihneď pridajte liek ANKTIVA do roztoku chloridu sodného obsahujúceho suspenziu BCG použitím vhodných konektorov a/alebo septa (podľa potreby) v závislosti od nádoby so soľným roztokom použitej na suspenziu BCG. Zmes jemne premiešajte.

Akákkoľvek rozliata zmes lieku ANKTIVA a BCG sa má odstrániť tak, že sa miesto pokryje papierovými utierkami namočenými v tuberkulocídnom dezinfekčnom prostriedku a nechá sa pôsobiť najmenej 10 minút. S nepoužitým liekom ANKTIVA s BCG a so všetkým príslušenstvom, spotrebným materiálom a nádobami, ktoré s ním boli v kontakte, sa má zaobchádzať ako s biologicky nebezpečným materiálom a musí sa zlikvidovať ako biologicky nebezpečný materiál.

K náhodnej expozícii zmesi lieku ANKTIVA s BCG môže dôjsť prostredníctvom samoočkovania, kožnej expozície cez otvorenú ranu alebo požitím lieku ANKTIVA s BCG. Expozícia by nemala mať významné nežiaduce účinky na zdravie zdravých osôb. V prípade podozrenia na náhodnú samoinokuláciu sa však odporúča vykonať kožný test PPD v čase nehody a o šesť týždňov neskôr, aby sa zistila konverzia kožného testu.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním

Štandardné opatrenia týkajúce sa osobných ochranných prostriedkov sú rovnaké ako v prípade BCG. Okrem opatrení týkajúcich sa BCG nie sú v prípade lieku ANKTIVA potrebné žiadne ďalšie opatrenia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics, Inc.
2210 220th Street SE (Building 2)
Bothell, WA 98021
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť nogapendekín-alfa-inbakiceptu v kombinácii s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) na liečbu dospelých pacientov so svalovo neinvazívnou rakovinou močového mechúra (NMIBC) nereagujúcou na BCG s karcinómom <i>in situ</i> (CIS) s papilárnymi nádormi alebo bez nich držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky prebiehajúcej otvorenej, randomizovanej štúdie QUILT-2.005 fázy 2b na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti intravezikálneho BCG v kombinácii s nogapendekín-alfa-inbakiceptom v porovnaní so samostatným BCG u pacientov s NMIBC predtým neliečených s BCG.	30. jún 2027
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť nogapendekín-alfa-inbakiceptu v kombinácii s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) na liečbu dospelých pacientov so svalovo neinvazívnou rakovinou močového mechúra (NMIBC) nereagujúcou na BCG s karcinómom <i>in situ</i> (CIS) s papilárnymi nádormi alebo bez nich držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží konečné výsledky vrátane 5-ročného obdobia sledovania pacientov prebiehajúcej otvorenej, jednoramennej štúdie QUILT-3.032 fázy II/III.	31. december 2029

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK NA ŠKATULI****1. NÁZOV LIEKU**

ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrát na intravezikálnu suspenziu
nogapendekín-alfa-inbakicept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka (0,4 ml) obsahuje 400 mikrogramov nogapendekín-alfa-inbakiceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan disodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na intravezikálnu suspenziu
1 injekčná liekovka s jednou dávkou

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Netraste.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravezikálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku je uvedený v písomnej informácii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/2002/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ANKTIVA 400 µg koncentrát na intravezikálnu suspenziu
nogapendekín-alfa-inbakicept
Na intravezikálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,4 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrát na intravezikálnu suspenziu nogapendekín-alfa-inbakicept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ANKTIVA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná ANKTIVA
3. Ako sa ANKTIVA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek ANKTIVA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ANKTIVA a na čo sa používa

ANKTIVA obsahuje liečivo nogapendekín-alfa-inbakicept.

ANKTIVA sa používa u dospelých na liečbu typu rakoviny močového mechúra, ktorý sa nerozšíril mimo močového mechúra. Používa sa u dospelých, ktorí nereagovali na liečbu s Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

ANKTIVA sa používa spolu s BCG a obidva lieky sa podávajú cez močovú rúru do močového mechúra. Ďalšie informácie o BCG nájdete v písomnej informácii pre používateľa pre liek BCG, ktorým vám bude podaný.

Ako ANKTIVA pôsobí

Liečivo v lieku ANKTIVA, nogapendekín-alfa-inbakicept, pôsobí tak, že sa naviaže na bielkovinu v imunitnom systéme, známy ako receptor interleukínu-15 (IL-15). Tým sa aktivujú bunky imunitného systému, ktoré sa zamerajú na rakovinové bunky a ničia ich.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná ANKTIVA

ANKTIVA vám nesmie byť podaná

- ak ste alergický na nogapendekín-alfa-inbakicept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Existuje riziko zhoršenia rakoviny, ak sa operácia na odstránenie celého močového mechúra alebo jeho časti po liečbe týmto liekom odloží.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku ANKTIVA u detí neboli stanovené. Tento liek vám nemá byť podaný, ak máte menej ako 18 rokov.

Iné lieky a ANKTIVA

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete užívať alebo používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Liečba liekom ANKTIVA sa neodporúča počas tehotenstva. Nie je totiž známe, či môže liek poškodiť plod.

Dojčenie

ANKTIVA sa môže používať počas dojčenia.

Antikoncepcia

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby liekom ANKTIVA a jeden týždeň po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu (prostriedok na zabránenie počatiu). Váš lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liečba liekom ANKTIVA nemá žiadny alebo má minimálny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

ANKTIVA obsahuje draslík a sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa ANKTIVA podáva

Liek ANKTIVA vám podá vyškolený zdravotnícky pracovník.

Odporúčaná dávka lieku ANKTIVA je 400 mikrogramov. Tento liek sa podáva spolu s BCG.

Podávanie

Pred podaním lieku nepite žiadne tekutiny 4 hodiny predtým, ako dostanete liečbu. ANKTIVA sa podáva spolu s BCG prostredníctvom intravezikálnej instilácie, čo je tekutý liek podávaný priamo do močového mechúra cez tenkú, ohybnú hadičku (katéter) zavedenú do močovej rúry (trubice, ktorou sa z tela vylučuje moč z močového mechúra). Po podaní lieku ANKTIVA a BCG do močového mechúra sa katéter z močovej rúry vyberie.

Po podaní tohto lieku by ste mali počkať 2 hodiny, kým močový mechúr vyprázdните (t. j. vymočíte sa). Ak nedokázate udržať zmes na dve hodiny, budete môcť močový mechúr vyprázdniť skôr, bez nutnosti opakovať podanie dávky.

Trvanie liečby

Indukčná liečba

- Budete dostávať jednu dávku lieku ANKTIVA s BCG jedenkrát týždenne počas 6 týždňov. Nazýva sa to indukčná liečba.

Ak prvý cyklus indukčnej liečby nebude po 3 mesiacoch úplne pôsobiť, môžete dostať druhý cyklus (tzv. reindukciu) lieku ANKTIVA s BCG jedenkrát týždenne počas ďalších 6 týždňov.

Udržiavacia liečba

- Ak bola indukčná liečba úspešná, budete dostávať jednu dávku lieku ANKTIVA s BCG jedenkrát týždenne počas 3 týždňov v 4., 7., 10., 13. a 19. mesiaci. To predstavuje spolu 15 udržiavacích dávok.
- Ak v 25. mesiaci alebo neskôr nie sú prítomné žiadne prejavy rakoviny, môžete dostávať liek ANKTIVA s BCG jedenkrát týždenne počas 3 týždňov v 25., 31. a 37. mesiaci. Môže sa podať maximálne 9 dodatočných dávok. Hodnotenie reakcie nádoru na liečbu sa bude vykonávať najmenej každé 3 mesiace počas obdobia až 24 mesiacov.
- Váš lekár môže odporučiť ukončenie liečby liekom ANKTIVA s BCG v týchto situáciách:
 - o ak ochorenie pretrváva aj po reindukčnej liečbe,
 - o ak sa choroba vráti alebo zhorší,
 - o ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky, alebo
 - o ak sa liečite 37 mesiacov.

Ak prestanete dostávať liek ANKTIVA

Neukončujte liečbu týmto liekom bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. U pacientov, ktorí dostali liek ANKTIVA spolu s BCG, sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky.

Počas liečby, kým je liek v močovom mechúre, alebo po vymočení sa môže vyskytnúť podráždenie močového mechúra (ako je pálenie alebo nepríjemný pocit). Môžete tiež zbadáť krv v moči až po dobu 24 hodín po liečbe. Tieto príznaky sú zvyčajne mierne a dočasné. **Ak sú vaše príznaky závažné alebo pretrvávajú dlhý čas, ihneď o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Bolestivé alebo nepríjemné močenie (dyszúria)
- Časté močenie malého množstva moču (polakizúria)
- Krv v moči (hematúria) a zápal močového mechúra s krvácaním (hemoragická cystitída)
- Náhla silná potreba močiť (nutkanie na močenie)
- Únava
- Infekcia močových ciest
- Zimnica
- Horúčka
- Bolesť svalov a kostí, bolesť chrbta, bolesť v boku a bolesť rúk alebo nôh

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Náhle stiahnutie močového mechúra (kŕč močového mechúra), ťažkosti s vyprázdňovaním močového mechúra (zadržiavanie moču), oneskorený začiatok močenia, nadmerné močenie v noci (noktúria), príznaky v dolných močových cestách, znížený prietok moču (slabý prúd moču), neschopnosť kontrolovať močenie (inkontinencia moču), zápal močového mechúra (cystitída), zápal močového mechúra nespôsobený infekciou (neinfekčná cystitída), bolesť močových ciest, nepríjemný pocit v močových cestách, bolesť močového mechúra, nepríjemný pocit v močovom mechúre, podráždenie močového mechúra, naliehavá a nekontrolovateľná potreba močiť (urgentná inkontinencia), biele krvinky v moči (leukocytúria), rakovinové bunky v moči
- Dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním (dyspnoe), bolesť na hrudníku
- Opuchnuté lymfatické uzliny (lymfadenopatia)
- Nevoľnosť

- Nočné potenie
- Hnačka
- Bolesť hlavy
- Znížená chuť do jedla
- Svrbenie kože (pruritus)
- Vyrážka
- Svalová slabosť
- Bolesť penisu, pocit pálenia v penise, zápal prostaty (prostatitída), zväčšenie prostaty, ktoré nie je rakovinové (benígna hyperplázia prostaty), pocit pálenia vo vulve (vonkajších genitáliách) a vagíne (pošve)
- Dehydratácia
- Vracanie
- Ochorenie podobné chrípke
- Baktérie v moči bez príznakov (asymptomatická bakteriúria) a pozitívny test na baktérie v moči (bakteriúria)
- Nízky počet červených krviniek (anémia), nízky počet červených krviniek spôsobený neobvykle veľkými červenými krvinkami (makrocytová anémia), zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšený počet bielych krviniek v krvi (leukocytóza), baktérie v krvi (bakteriémia)
- Závraty
- Zápcha
- Bolesť/citlivosť svalov (myalgia), bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha a bolesť tesne nad lonovou kosťou (suprapubická bolesť)
- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Celotelová infekcia (sepsa)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Znížená filtračná schopnosť obličiek (znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie)
- Abnormálny nález v moči
- Zvýšené hladiny odpadových látok v krvi (zvýšená hladina močoviny v krvi)
- Časté močenie (polyúria)
- Nezvyčajná tekutina vytekajúca z penisu (výtok z penisu)
- Bolesť kĺbov (artritída)
- Bolesť v mieste ošetrenia (bolesť v mieste podania)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek ANKTIVA

ANKTIVA sa bude uchovávať v nemocnici alebo na klinike. Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ANKTIVA obsahuje

- Liečivo je nogapendekín-alfa-inbakicept. Jedna 0,4 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mikrogramov nogapendekínu-alfa-inbakiceptu.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan disodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Pozri časť 2 „ANKTIVA obsahuje draslík a sodík“.

Ako vyzerá liek ANKTIVA a obsah balenia

Tento liek je číry až mierne opaleskujúci a bezfarebný až mierne žltkastý roztok.

Liek je dodávaný v škatuli obsahujúcej 1 injekčnú liekovku s jednou dávkou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Bilthoven Biologicals
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podávanie lieku

ANKTIVA sa odporúča v dávke 400 mikrogramov; podáva sa intravezikálne ako zmes s BCG v odporúčanej dávke 50 ml do močového mechúra cez katéter. Po dokončení instilácie sa katéter vyberie. Zmes lieku ANKTIVA v kombinácii s BCG sa ponechá v močovom mechúre 2 hodiny a močový mechúr sa potom vyprázdni. Pacienti, ktorí nie sú schopní udržať suspenziu 2 hodiny, majú mať možnosť vymočiť sa skôr, ak je to potrebné. Dávku neopakujte, ak sa pacient vymočí skôr ako po 2 hodinách.

Informácie o zadržiavaní v močovom mechúre a polohovaní pacienta počas instilácie močového mechúra sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku BCG.

Stabilita počas používania

Chemická a fyzikálna stabilita zmesi ANKTIVA s:

- OncoTICE počas používania bola preukázaná po dobu až 2 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a ochrane pred svetlom.

- BCG-medac počas používania bola preukázaná po dobu až 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a ochrane pred svetlom.

ANKTIVA sa skúmala iba s liekmi OncoTICE a BCG-medac.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevytvorí riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní počas používania je zodpovedný používateľ.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia, ak to roztok a obal umožňujú. Ak sú prítomné viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.

Suspenziu BCG pripravte podľa pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku výrobcu pre konkrétny používaný BCG. Majú sa používať iba lieky OncoTICE a BCG-medac.

Zoberte injekčnú liekovku s liekom ANKTIVA (netraste), odstráňte odklápacie viečko a vydezinfikujte zátku. Natiahnite 0,4 ml lieku ANKTIVA pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky (1 – 3 ml). Pomocou čistej techniky ihneď pridajte liek ANKTIVA do roztoku chloridu sodného obsahujúceho suspenziu BCG použitím vhodných konektorov a/alebo septa (podľa potreby) v závislosti od nádoby so soľným roztokom použitej na suspenziu BCG. Zmes jemne premiešajte.

Akákoľvek rozliata zmes lieku ANKTIVA a BCG sa má odstrániť tak, že sa miesto pokryje papierovými utierkami namočenými v tuberkulocídnom dezinfekčnom prostriedku a nechá sa pôsobiť najmenej 10 minút. S nepoužitým liekom ANKTIVA s BCG a so všetkým vybavením, spotrebným materiálom a nádobami, ktoré s ním boli v kontakte, sa má zaobchádzať ako s biologicky nebezpečným materiálom a musí sa zlikvidovať ako biologicky nebezpečný materiál.

K náhodnej expozícii zmesi lieku ANKTIVA s BCG môže dôjsť prostredníctvom samoinokulácie, kožnej expozície cez otvorenú ranu alebo požitím lieku ANKTIVA s BCG. Expozícia by nemala mať významné nežiaduce účinky na zdravie zdravých osôb. V prípade podozrenia na náhodnú samoinokuláciu sa však odporúča vykonať kožný test PPD v čase nehody a o šesť týždňov neskôr, aby sa zistila konverzia kožného testu.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním

Štandardné opatrenia týkajúce sa osobných ochranných prostriedkov sú rovnaké ako v prípade BCG. Okrem opatrení týkajúcich sa BCG nie sú v prípade lieku ANKTIVA potrebné žiadne ďalšie opatrenia.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.