

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrat za intravezikalno suspenzijo

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala (0,4 ml) vsebuje 400 mikrogramov nogapendekin alfa inbakicepta.

Nogapendekin alfa inbakicept je kompleks, ki ga sestavljata dva nogapendekina alfa, vezana na inbakicept, in je proizveden v celični liniji jajčnikov kitajskega hrčka (CHO-K1) z rekombinantno tehnologijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za intravezikalno suspenzijo.

Nogapendekin alfa inbakicept je bistra do rahlo motna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, z vrednostjo pH 7,4.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo ANKTIVA je v kombinaciji z *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z na BCG neodzivnim mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja (NMIBC - non-muscle invasive bladder cancer) s karcinomom *in situ* (CIS - carcinoma *in situ*) s papilarnimi tumorji ali brez njih.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

#### Indukcijsko zdravljenje

Priporočeni odmerek zdravila ANKTIVA je 400 mikrogramov; zdravilo se daje intravezikalno v obliki mešanice z BCG v priporočenem odmerku 50 ml enkrat tedensko 6 tednov. Drugi indukcijski cikel (ponovna indukcija) se lahko daje v primeru rezidualnega CIS +/- prisotnosti tumorja Ta visoke stopnje pri prvi oceni po indukcijskem zdravljenju (v 12. tednu) (glejte poglavje 4.4 v zvezi z vnovičnim razmislekom o cistektomiji pri bolnikih s preostalo boleznijo). Glejte poglavje 5.1 za farmakodinamične lastnosti.

### Vzdrževalno zdravljenje

Po indukcijskem zdravljenju z BCG in zdravilom ANKTIVA se pri bolnikih brez bolezni ali ob prisotnosti Ta nizke stopnje priporoča nadaljevanje zdravljenja z odmerkom 400 mikrogramov, ki se daje intravezikalno z BCG enkrat tedensko 3 zaporedne tedne v 4., 7., 10., 13. in 19. mesecu (skupaj 15 odmerkov).

V primeru prisotnosti Ta nizke stopnje bo pred instilacijo potrebna transuretralna resekcija tumorja sečnega mehurja (TURBT - transurethral resection of bladder tumour). Zdravljenje se lahko po potrebi odloži do 28 dni po postopku TURBT. Pri bolnikih s trajajočim popolnim odzivom, kot je opredeljeno z negativnimi rezultati cistoskopije [s TURBT/biopsijami, kot je primerno] in citologijo urina v 25. mesecu in kasneje, se lahko vzdrževalne instilacije z zdravilom ANKTIVA in BCG dajejo enkrat tedensko 3 zaporedne tedne v 25., 31. in 37. mesecu, največ 9 dodatnih instilacij. Oceno stanja tumorja je treba do 24 mesecev izvajati vsake 3 mesece. Nadaljnji odziv po 24. mesecu se ocenjuje v skladu z lokalnimi standardi.

Priporočeno trajanje zdravljenja je do obdobja vztrajanja bolezni po zadnjem indukcijskem ciklu (začetni ali, če je bil izveden, drugi indukcijski cikel), ponovitvi ali napredovanju bolezni (nov CIS in/ali katera koli bolezen stopnje T1 ali hujša), nesprejemljivi toksičnosti, ali do najdaljšega obdobja zdravljenja 37 mesecev.

### Posebne populacije

#### Starejši

Pri starejših odmerka ni treba prilagajati.

#### Jetrna in/ali ledvična okvara

Pri bolnikih z jetrno in/ali ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo ANKTIVA ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji pri otrocih, starih od 0 do 18 let, za indikacijo NMIBC s CIS, ki se ne odziva na BCG, s papilarnimi tumorji ali brez njih.

### Način uporabe

Za intravezikalno uporabo.

Ne stresajte.

Za navodila glede redčenja zdravila pred intravezikalnim dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo ANKTIVA se daje intravezikalno z BCG v sečni mehur skozi kateter. Kateter priključite neposredno na posodo s suspenzijo ali z uporabo 50-ml brizge, priključene na iglo/konektor ustrezne velikosti, odvzemite 50 ml mešanice zdravila ANKTIVA z BCG in jo priključite na urinski kateter. Mešanico instilirajte skozi urinski kateter v sečni mehur.

Po končani instilaciji kateter odstranite. Zdravilo ANKTIVA v kombinaciji s primešanim BCG se zadrži v sečnem mehurju 2 uri, nato ga bolnik izloči. Bolniki, ki ne morejo zadržati suspenzije 2 uri, lahko po potrebi izpraznijo sečni mehur prej. Odmerka se ne sme ponoviti, če bolnik izprazni sečni mehur, preden pretečeta 2 uri.

Za informacije o zadrževanju v sečnem mehurju in položaju bolnika med instilacijo v sečni mehur glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila BCG.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

**Samo za intravezikalno uporabo. Zdravila ANKTIVA se NE sme dajati subkutano, intravensko ali intramuskularno.**

#### Hude sistemske okužbe/reakcije na BCG

Pred uvedbo zdravljenja z BCG je treba obvezno upoštevati možnost hudih sistemskih okužb z BCG, ki zahtevajo protituberkulozno zdravljenje. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zadevni BCG, ki se uporablja.

#### Tveganje za napredovanje v mišično invazivni in metastatski rak sečnega mehurja pri odlašanju s cistektomijo

Odlaganje s cistektomijo pri bolnikih z BCG-neodzivnim NMIBC s CIS, s papilarnimi tumorji ali brez njih, zdravljenimi z zdravilom ANKTIVA v kombinaciji z BCG, lahko vodi do razvoja mišično invazivnega ali metastatskega raka sečnega mehurja.

Od 100 ocenjenih bolnikov z na BCG neodzivnim CIS, ki so se zdravili z zdravilom ANKTIVA v kombinaciji z BCG v študiji QUILT-3.032, je pri 10 % ( $n = 10$ , 95-% IZ 4,9–17,6 %) bolezen napredovala v mišično invazivni (stopnje T2 ali višje) rak sečnega mehurja, vključno z 2 primeroma, ki sta se pojavila med obdobjem zdravljenja. Med temi 10 bolniki so 3 pred napredovanjem bolezni dosegli popolni odziv (obdobje zdravljenja 16,1–108,0 tednov), medtem ko jih 7 ni doseglo popolnega odziva (obdobje zdravljenja 5,3–24,1 tednov). Štirje od teh 7 bolnikov brez popolnega odziva so prejeli drugo indukcijo (ponovna indukcija). Pri štirih bolnikih je bilo napredovanje bolezni ugotovljeno ob cistektomiji. Mediana časa med ugotovitvijo vztrajnega ali ponavljajočega se CIS in napredovanjem bolezni v mišično invazivno bolezen je bila 224 dni (razpon: 0–854). Med vsemi preiskovanci študije QUILT-3.032 z do 63,5 mesecev spremljanja, se je metastatska bolezen razvila pri 5 % preiskovancev v 24 mesecih (pri 12 mesecih pa pri nobenem). Napredovanje do mišično invazivne ali metastatske bolezni se je pojavilo pri petih od sedemdesetih (5/70) bolnikov, pri katerih ni bilo ponovne indukcije, in pri petih od trideset (5/30) bolnikov, ki so prejeli drugi indukcijski cikel (ponovna indukcija).

Pri bolnikih, ki so prejeli ponovno indukcijo ( $n = 30$ , 30 %), je bila stopnja popolnega odziva 50 % (95-% IZ: 31,3; 68,7) in trajanje popolnega odziva (DoR – duration of response) 12,0 mesecev (95-% IZ: 3,9; 21,5). V podskupini bolnikov, ki niso potrebovali ponovne indukcije ( $n = 70$ ), je bila stopnja popolnega odziva 80 % (95-% IZ: 68,7; 88,6) in trajanje popolnega odziva 28,7 mesecev (95-% IZ: 20,7; ni doseženo).

Če bolniki s CIS, ki so medicinsko primerni za cistektomijo, po 12-tedenskem ocenjevanju po indukcijskem ciklu zdravljenja z zdravilom ANKTIVA v kombinaciji z BCG niso dosegli popolnega odziva (odsotnost bolezni ali prisotnost bolezni stopnje Ta z nizko stopnjo malignosti), je potreben vnovičen razmislek o cistektomiji kot alternativni ponovne indukcije (glejte poglavje 4.2). Tveganje za razvoj mišično invazivnega ali metastatskega raka sečnega mehurja se povečuje, čim dlje se odlaga s cistektomijo, če je CIS še prisoten.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in 1 teden po zadnjem odmerku.

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravljenja pri nosečnicah. Študije razmnoževanja pri živalih z zdravilom ANKTIVA niso bile izvedene, vendar pri modelih mišje brejosti pot IL-15 poveča število naravnih celic ubijalk v maternici, ki proizvajajo interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). To moti materino toleranco do ploda in poveča možnost za izgubo zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3). Ti rezultati kažejo na potencialno tveganje. Zdravila ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

### Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/otroke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost (glejte poglavje 5.2) doječih mater nogapendekin alfa inbakiceptu (zdravilo ANKTIVA) po intravezikalni uporabi zanemarljiva (pod mejo kvantifikacije). Ni podatkov o prisotnosti nogapendekin alfa inbakicepta (zdravilo ANKTIVA) v materinem mleku ali o učinkih na dojenčka ali na nastajanje mleka. Zdravilo se lahko uporablja med dojenjem.

### Plodnost

Ni kliničnih podatkov o učinkih zdravljenja na plodnost. Učinki na plodnost niso pričakovani, saj je sistemska izpostavljenost nogapendekin alfa inbakiceptu po intravezikalnem dajanju pod mejo določitve.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravljenje nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila v študiji QUILT-3.032 so bili: disurija (35 %), hematurija (35 %), polakisurija (32 %), okužba sečil (24 %), nujna potreba po uriniranju (22 %), utrujenost (20 %), mrzlica (13 %), mišično-skeletna bolečina (11 %) in zvišana telesna temperatura (10 %). Pogostost neželenih učinkov zdravila morda ni v celoti pripisana samo zdravilu, ampak lahko vplivajo tudi osnovna bolezen ali druga zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji.

Več kot en bolnik je imel naslednje neželene učinke stopnje  $\geq 3$ : okužba sečil (4 bolniki, 2 %), bakteriemija (2 bolnika, 1 %), sepsa (2 bolnika, 1 %), hematurija (5 bolnikov, 3 %), mišično-skeletna bolečina (2 bolnika, 1 %) in mialgija (2 bolnika, 1 %).

Več kot en bolnik je imel naslednje resne neželene učinke: okužba sečil (3 bolniki, 2 %), bakteriemija (2 bolnika, 1 %), hematurija (5 bolnikov, 3 %).

#### Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki v klinični študiji (n = 180), v kateri se je zdravilo ANKTIVA v kombinaciji z BCG dajalo preiskovancem (starim od 46 do 93 let).

Pogostost neželenih učinkov je bila določena v skladu z naslednjimi merili: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki pri uporabi zdravila ANKTIVA v kombinaciji z BCG**

| Razvrstitev po organskih sistemih                       | Pogostost    | Neželeni učinek                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | zelo pogosti | okužba sečil                                                                                                                                  |
|                                                         | pogosti      | cistitis<br>bakteriurija <sup>a</sup><br>bakteriemija<br>sepsa                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | pogosti      | anemija <sup>b</sup><br>levkocitoza<br>limfadenopatija                                                                                        |
| Presnovne in prehranske motnje                          | pogosti      | zmanjšan apetit<br>dehidracija                                                                                                                |
| Bolezni živčevja                                        | pogosti      | omotica<br>glavobol                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | pogosti      | dispneja                                                                                                                                      |
| Bolezni prebavil                                        | pogosti      | diareja<br>navzea<br>bolečina v trebuhu <sup>c</sup><br>zaprtje<br>bruhanje                                                                   |
| Bolezni kože in podkožja                                | pogosti      | nočno znojenje<br>srbenje<br>izpuščaj                                                                                                         |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | zelo pogosti | mišično-skeletna bolečina <sup>d</sup>                                                                                                        |
|                                                         | pogosti      | mialgija <sup>e</sup><br>artralgija<br>mišična šibkost                                                                                        |
|                                                         | občasni      | artritis                                                                                                                                      |
| Bolezni sečil                                           | zelo pogosti | hematurija <sup>f</sup><br>dizurija<br>poliakisurija<br>nujna potreba po uriniranju                                                           |
|                                                         | pogosti      | spazem sečnega mehurja<br>neinfekcijski cistitis<br>nokturija<br>urinska inkontinenca<br>bolečina v sečilih <sup>g</sup><br>zadrževanje urina |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | bolečina v sečnem mehurju <sup>h</sup><br>urgentna inkontinenca<br>simptomi spodnjih sečil<br>urinarna hezitacija<br>zmanjšan tok urina<br>levkociturija <sup>i</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | občasni      | nenormalnosti urina<br>poliurija<br>zmanjšanja stopnja glomerulne filtracije<br>zvišane vrednosti sečnine v krvi                                                      |
| Motnje reprodukcije in dojk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | pogosti      | bolečina v spolovilih <sup>j</sup><br>prostatitis<br>benigna hiperplazija prostate                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | občasni      | izcedek iz penisa                                                                                                                                                     |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | zelo pogosti | utrujenost<br>mrzlica<br>zvišana telesna temperatura                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | pogosti      | gripi podobna bolezen<br>bolečina v prsnem košu                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | občasni      | bolečina na mestu instilacije                                                                                                                                         |
| Preiskave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | pogosti      | zvišane vrednosti kreatinina v krvi<br>rakave celice v urinu                                                                                                          |
| <sup>a</sup> vključuje bakteriurijo, asimptomatsko bakteriurijo in pozitiven bakteriološki test<br><sup>b</sup> vključuje anemijo in makrocitno anemijo<br><sup>c</sup> vključuje bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha in suprapubično bolečino<br><sup>d</sup> vključuje mišično-skeletno bolečino, bolečino v hrbtu, bolečino v bokih in bolečino v okončinah<br><sup>e</sup> vključuje mialgijo in bolečino<br><sup>f</sup> vključuje hematurijo, hemoragični cistitis in prisotnost krvi v urinu<br><sup>g</sup> vključuje bolečine v sečilih in nelagodje v sečilih<br><sup>h</sup> vključuje bolečine v sečnem mehurju, nelagodje v sečnem mehurju in draženje sečnega mehurja<br><sup>i</sup> vključuje levkociturijo in bele krvne celice v urinu<br><sup>j</sup> vključuje bolečino v penisu, pekoč občutek v penisu, pekoč občutek v predelu vulve in vagine |              |                                                                                                                                                                       |

#### Imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na imunsko aktivirajoči mehanizem nogapendekin alfa inabakicepta, imunsko pogojenih toksičnih učinkov ni mogoče izključiti, čeprav je sistemska izpostavljenost po intravezikalni uporabi pod mejo kvantifikacije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni podatkov, ki bi kazali, da lahko preveliko odmerjanje povzroči kakršne koli druge simptome razen opisnih neželenih učinkov. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike pozorno opazovati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interlevkini, oznaka ATC: L03AC03

#### Mehanizem delovanja

Nogapendekin alfa inbakipect je agonist receptorja IL-15. IL-15 signalizira prek heterotrimernega receptorja, ki je sestavljen iz podenote skupne gama verige ( $\gamma c$ ), podenote beta verige ( $\beta c$ ) in za IL-15 specifične alfa podenote, IL-15 receptorja  $\alpha$ . IL-15 se trans-predstavi prek receptorja IL-15  $\alpha$  skupnemu receptorju IL-2/IL-15 ( $\beta c$  in  $\gamma c$ ) na površini CD4<sup>+</sup> in CD8<sup>+</sup> T-celic ter NK-celic.

Vezava nogapendekin alfa inbakipecta na njegov receptor povzroči proliferacijo in aktivacijo NK, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> in spominskih T-celic brez proliferacije imunosupresivnih Treg celic.

#### Farmakodinamični učinki

##### Imunogenost

V študiji faze 2b QUILT-2.005 so se pri 5 % preiskovancih razvila protitelesa proti zdravilu. V študiji QUILT-3.032 so se pri 3 % preiskovancev razvila protitelesa proti zdravilu.

Ni bilo ugotovljeno, da bi protitelesa proti zdravilu vplivala na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost. Vendar je podatkov malo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravljenja je bila ocenjena v študiji QUILT-3.032, enokrakem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju pri 100 odraslih bolnikih z BCG-neodzivnim visokorizičnim NMIBC s CIS, s papilarnimi tumorji Ta/T1 ali brez njih po transuretralni resekciji.

BCG-neodzivni visokorizični NMIBC s CIS je bil opredeljen kot vztrajni ali ponavljajoči se CIS sam ali z boleznijo Ta/T1 v 12 mesecih po zaključku adekvatnega zdravljenja z BCG. Adekvatno zdravljenje z BCG je bilo opredeljeno kot dajanje vsaj 5 od 6 odmerkov začetnega indukcijskega cikla plus vsaj 2 odmerka od 3 odmerkov vzdrževalnega zdravljenja ali vsaj 2 od 6 odmerkov drugega indukcijskega cikla zdravljenja. Pred zdravljenjem so vsi bolniki z boleznijo stopnje Ta ali T1 opravili transuretralno resekcijo tumorja sečnega mehurja (TURBT), s čimer so odstranili vse resektabilne dele tumorja. Ostanke CIS, ki niso bili primerni za popolno resekcijo, fulguracijo ali kavterizacijo, so bili dovoljeni. Iz študije so bili izključeni bolniki z anamnezo ali dokazom mišično invazivnega (tj. stopnje T2, T3, T4), lokalno napredovalega, metastatskega in/ali ekstrapelikalnega (tj. sečnica, sečevod ali ledvična medenica) raka sečnega mehurja ter imunokompromitirani bolniki s potekajočim kroničnim sistemskim steroidnim zdravljenjem (> 10 mg peroralnega prednizona na dan ali enakovredno).

Bolniki brez bolezni Ta ali s Ta nizke stopnje, so prejeli 400 mikrogramov zdravila ANKTIVA z BCG enkrat tedensko 6 zaporednih tednov med indukcijskim obdobjem zdravljenja, nato pa enkrat tedensko po 3 tedne v 4., 7., 10., 13. in 19. mesecu (skupaj 15 odmerkov). Ob prisotnosti bolezni stopnje Ta nizke stopnje je bil pred instilacijo potreben postopek transuretralne resekcije tumorja sečnega mehurja (TURBT). Po potrebi je bilo dovoljeno odložiti zdravljenje do 28 dni po TURBT/biopsiji. Bolniki z vztrajnim CIS ali z boleznijo Ta visoke stopnje so bili po 3 mesecih upravičeni do drugega indukcijskega cikla. Bolniki s trajajočim popolnim odzivom, ki je bil opredeljen z negativnimi rezultati cistoskopije (s TURBT/biopsijami, kot je primerno) in citologije urina po 25 mesecih, so bili upravičeni do dodatnih instilacij enkrat tedensko po 3 zaporedne tedne v 25., 31. in 37. mesecu, in sicer največ 9 dodatnih instilacij. Stanje tumorja so do dveh let ocenjevali vsake 3 mesece. Ocena glede trajajočega odziva po 24. mesecu je bila v skladu z lokalnimi standardi. V prvih 6 mesecih po začetku zdravljenja so bile potrebne naključne ali cistoskopsko usmerjene biopsije za potrditev popolnega odziva.

Glavo merilo učinkovitosti je bil popolni odziv v katerem koli trenutku na podlagi lokalnega patološkega pregleda in trajanja odziva. Popolni odziv je bil opredeljen kot:

- negativna cistoskopija in negativna (vključno z atipično) citologija urina; ali
- pozitivna cistoskopija z biopsijo potrjenim NMIBC z benignim Ta ali Ta nizke stopnje in negativna citologija; ali
- negativna cistoskopija z maligno citologijo urina, če sta izpolnjeni obe naslednji merili: i) rak je odkrit v zgornjem delu sečil ali prostatični sečnici in ii) naključne biopsije sečnega mehurja so negativne.
- obisk, pri katerem je cistoskopija negativna, ena ali več zaporednih citologij urina pa je sumljivih ali malignih, naknadna citologija urina pa je negativna ali je prisotna atipična in normalna cistoskopija (ali negativna biopsija, če je cistoskopija sumljiva ali nenormalna), se šteje za popoln odziv.

Mediana starost bolnikov je bila 73 let (razpon 50–91 let); 87 % je bilo moških; rasno so skupino sestavljali belci (90 %), črnci (7 %), Azijci (1 %), ameriški Indijanci ali aljaški staroselci (1 %) ali neznana rasna pripadnost (1 %); bolniki so imeli izhodiščni status zmogljivosti po ECOG 0 (83 %) ali 1 (17 %). V študiji QUILT-3.032 se status kajenja ni zbiral. Od skupnega števila bolnikov v kliničnih študijah zdravila ANKTIVA z na BCG neodzivnim NMIBC, je bilo 84 % starih 65 let ali več, 40 % pa 75 let ali več.

Značilnosti tumorja ob vstopu v študijo so bile CIS brez papilarne rasti stopnje Ta/T1 (74 %), CIS s papilarno rastjo stopnje Ta (17 %) ali CIS s papilarno rastjo stopnje T1 +/- Ta (9 %). Med bolniki z začetnim visokorizičnim NMIBC je bilo 44 % refraktarnih, 56 % pa je imelo ponovitev bolezni. Mediana števila prej prejetih odmerkov BCG je bila 12 odmerkov (razpon: 5–48 odmerkov); 13 % je predhodno prejelo delni odmerek BCG. Izhodiščna metoda cistoskopije je bila samo bela svetloba (63 %), bela in modra svetloba (28 %), ozkopasovno slikanje (NBI) (6 %) in neznana (3 %).

Mediana trajanja spremljanja je bila 25,68 mesecev. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2. Trideset odstotkov (n = 30) bolnikov je prejelo drugi induksijski cikel.

**Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v študiji QUILT-3.032**

|                                                                               | <b>Zdravilo ANKTIVA z BCG<br/>(n = 100)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Stopnja popolnega odziva (95-% IZ)</b>                                     | 71 % (61; 80)                               |
| <b>Mediana trajanja popolnega odziva (DoR)<br/>(n = 71)</b>                   | 26,6 mesecev (13,0; 49,9)                   |
| Razpon v mesecih <sup>a</sup>                                                 | 0,0; 54+ mesecev                            |
| <b>Stopnja popolnega odziva pri odzivnih bolnikih<br/>po 12 in 24 mesecih</b> |                                             |
| % (n) s popolnim odzivom pri 12 mesecih                                       | 66 % (47/71)                                |
| % (n) s popolnim odzivom pri 24 mesecih                                       | 42 % (30/71)                                |

+Označuje trajajoči odziv

a Na podlagi 71 bolnikov, ki so kadarkoli dosegli popoln odziv; odraža obdobje od trenutka, ko je bil dosežen popoln odziv.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ANKTIVA za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka sečnega mehurja. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

#### Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Sistemska izpostavljenost nogapendekin alfa inbakiceptu (zdravilu ANKTIVA) je bila po odobrenem priporočenem odmerku pri vseh bolnikih manjša od 100 pg/ml. To je bilo pod spodnjo mejo kvantifikacije pri vseh bolnikih.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri intravenskem ali subkutanem dajanju ne kažejo posebnega vpliva na človeka, saj je klinična sistemska izpostavljenost nogapendekin alfa inbakiceptu (zdravilu ANKTIVA) po intravezikalnem dajanju zanemarljiva.

Študije razmnoževanja pri živalih z zdravilom ANKTIVA niso bile opravljene. Domneva se, da je pot IL-15 vključena v ohranjanje tolerance do ploda med nosečnostjo. Pri modelih mišje brejosti je bilo dokazano, da sekundarni signalni mehanizem IL-15 poveča število naravnih celic ubijalk v maternici. Te proizvedejo interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), ki poruši materino toleranco do ploda in dokazano je bilo, da povzroča povečane izgube zarodka/ploda.

Študije plodnosti pri živalih z učinkovino nogapendekin alfa inbakicept (zdravilo ANKTIVA) niso bile izvedene. V 13-tedenski in 1-mesečni toksikološki študiji s ponavljajočim odmerjanjem pri podganah in opicah ni bilo opaznih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic. Vendar opice niso bile spolno zrele.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Dinatrijev fosfat  
Kalijev dihidrogenfosfat  
Natrijev klorid  
Voda za injekcije  
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

Kemična in fizikalna stabilnost mešanice zdravila ANKTIVA z:

- zdravilom OncoTICE je bila dokazana do 2 uri pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.
- zdravilom BCG-medac je bila dokazana do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo ANKTIVA so preučili samo z zdraviloma OncoTICE in BCG-medac.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/razredčitve izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,4 ml raztopine v stekleni viali s serumskim zamaškom (klorbutilni elastomer s prevleko Flurotec B2-40) in aluminijastim tesnilom, ki vključuje rumeno plastično polipropilensko snemljivo zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala z enim odmerkom.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Kadar to omogočata raztopina in vsebnik, je treba pred parenteralno uporabo zdravilo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.

Pripravite suspenzijo BCG v skladu s proizvajalčevimi navodili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za konkretno uporabljeni BCG. Uporabljajte samo zdravili OncoTICE in BCG-medac.

Vzemite vialo zdravila ANKTIVA (ne stresajte), odstranite snemljivo zaporko in razkužite zamašek. S sterilno iglo in brizgo (1–3 ml) odzemetite 0,4 ml zdravila ANKTIVA. Z uporabo čiste tehnike takoj dodajte zdravilo ANKTIVO v raztopino natrijevega klorida, ki vsebuje suspenzijo BCG, z uporabo ustreznih konektorjev in/ali septuma (po potrebi), odvisno od vsebnika s fiziološko raztopino, ki se uporablja za suspenzijo BCG. Suspenzijo nežno premešajte.

Vsako razlito mešanico zdravila ANKTIVA BCG je treba očistiti tako, da se območje prekrije s papirnatimi brisačami, namočenimi v tuberkulocidno razkužilo, za najmanj 10 minut. Z neuporabljenim zdravilom ANKTIVA z BCG in vso opremo, pripomočki in vsebniki, ki so bili v stiku z njim, je treba rokovati in jih odstraniti kot biološko nevarne.

Naključna izpostavljenost mešanici zdravila ANKTIVA BCG se lahko zgodi s samoinokulacijo, z izpostavljenostjo kože skozi odprto rano ali z zaužitjem zdravila ANKTIVA z BCG. Izpostavljenost ne bi smela povzročiti znatnih škodljivih učinkov na zdravje pri zdravih posameznikih. Vendar pa se v primeru suma na naključno samoinokulacijo priporoča kožni test s PPD ob nesreči in šest tednov kasneje, da se ugotovi morebitna sprememba rezultata kožnega testa.

*Varnostni ukrepi, ki jih je treba sprejeti pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo*

Standardni varnostni ukrepi za osebno varovalno opremo so enaki kot za BCG. Za zdravilo ANKTIVA niso potrebni nobeni dodatni varnostni ukrepi poleg varnostnih ukrepov za BCG.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/25/2002/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO  
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

AGC Biologics, Inc.  
2210 220th Street SE (Building 2)  
Bothell, WA 98021  
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Nizozemska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI  
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Do datuma         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti nogapendekin alfa inbakicepta v kombinaciji z Bacillus Calmette-Guérin (BCG) za zdravljenje odraslih bolnikov z na BCG neodzivnim mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja (NMIBC), s karcinomom <i>in situ</i> (CIS) s papilarnimi tumorji ali brez njih, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate potekajoče odprte randomizirane študije QUILT-2.005 faze 2b za oceno učinkovitosti in varnosti intravezikalnega BCG v kombinaciji z nogapendekin alfa inbakiceptom v primerjavi s samim BCG pri bolnikih z NMIBC, ki še niso bili zdravljeni z BCG. | 30. junij 2027    |
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti nogapendekin alfa inbakicepta v kombinaciji z Bacillus Calmette-Guérin (BCG) za zdravljenje odraslih bolnikov z na BCG neodzivnim mišično neinvazivnim rakom sečnega mehurja (NMIBC), s karcinomom <i>in situ</i> (CIS) s papilarnimi tumorji ali brez njih, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate, vključno s 5-letnim obdobjem spremljanja za bolnike potekajoče, odprte enokrake študije faze II/III QUILT 3.032.                                                                                                                            | 31. december 2029 |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NALEPKA NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrat za intravezikalno suspenzijo  
nogapendekin alfa inbakicept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala (0,4 ml) vsebuje 400 mikrogramov nogapendekin alfa inbakicepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: dinatrijev fosfat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid. Za več informacij glejte navodila za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za intravezikalno suspenzijo  
1 viala z enim odmerkom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravezikalno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Preberite navodila za uporabo glede roka uporabnosti zdravila po pripravi.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/25/2002/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ANKTIVA 400 µg koncentrata za intravezikalno suspenzijo  
nogapendekin alfa inbakicept  
za intravezikalno uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,4 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ANKTIVA 400 mikrogramov koncentrat za intravezikalno suspenzijo nogapendekin alfa inbakicept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden vam dajo to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ANKTIVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ANKTIVA
3. Kako se daje zdravilo ANKTIVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ANKTIVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ANKTIVA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ANKTIVA vsebuje učinkovino nogapendekin alfa inbakicept.

Zdravilo ANKTIVA se uporablja pri odraslih za zdravljenje vrste raka sečnega mehurja, ki se ni razširil izven mehurja. Uporablja se pri odraslih, ki se niso odzvali na zdravljenje z bakterijo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

Zdravilo ANKTIVA se uporablja skupaj z BCG in oboje se daje skozi sečnico v sečni mehur. Za več informacij o BCG preberite navodila za uporabo zdravila BCG, ki ga boste prejeli.

#### **Kako deluje zdravilo ANKTIVA**

Učinkovina v zdravilu ANKTIVA nogapendekin alfa inbakicept deluje tako, da se veže na beljakovino v imunskem sistemu, znano kot receptor interlevkina-15 (IL-15). Ta aktivira celice v imunskem sistemu, ki napadajo in uničujejo rakave celice.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ANKTIVA**

##### **Zdravila ANKTIVA ne smete prejeti**

- če ste alergični na nogapendekin alfa inbakicept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Tveganje za poslabšanje raka, če se operacija za odstranitev celotnega sečnega mehurja ali dela mehurja odloži po zdravljenju s tem zdravilom.

### **Otroci in mladostniki**

Varnost in učinkovitost zdravila ANKTIVA pri otrocih ni bila ugotovljena. Če ste mlajši od 18 let, vam tega zdravila ne smejo dajati.

### **Druga zdravila in zdravilo ANKTIVA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete uporabljate, ste pred kratkim jemali uporabljali ali pa boste morda začeli jemati uporabljati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in kontracepcija**

#### Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete to zdravilo. Zdravljenje z zdravilom ANKTIVA ni priporočljivo med nosečnostjo. To je zato, ker ni znano, ali lahko zdravilo škoduje plodu.

#### Dojenje

Zdravilo ANKTIVA se lahko uporablja med dojenjem.

#### Kontracepcija

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem z zdravilom ANKTIVA in še en teden po prejemu zadnjega odmerka uporabljati učinkovito kontracepcijo (za preprečevanje nosečnosti). Zdravnik vam bo svetoval o ustreznih metodah kontracepcije.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravljenje z zdravilom ANKTIVA nima vpliva ali ima zelo majhen vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **Zdravilo ANKTIVA vsebuje kalij in natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako se daje zdravilo ANKTIVA**

Zdravilo ANKTIVA vam bo dajal usposobljen zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek zdravila ANKTIVA je 400 mikrogramov. To zdravilo se daje skupaj z BCG.

### **Dajanje**

Pred dajanjem zdravila 4 ure pred zdravljenjem ne pijte nobene tekočine. Zdravilo ANKTIVA se daje skupaj z BCG kot intravezikalna instilacija, kar je tekoče zdravilo, ki se daje neposredno v sečni mehur prek tanke prožne cevke (katetra), vstavljene v sečnico (cev, skozi katero urin izstopa iz sečnega mehurja). Po vnosu zdravil ANKTIVA in BCG v sečni mehur se kateter odstrani iz sečnice.

Po dajanju tega zdravila morate počakati 2 uri, preden izpraznite sečni mehur (tj. urinirate). Če ne morete zadržati mešanice dve uri, boste lahko izpraznili sečni mehur prej, brez da bi prejeli ponovni odmerek.

### **Trajanje zdravljenja**

#### Indukcijsko zdravljenje

- Šest tednov boste enkrat tedensko prejeli en odmerek zdravila ANKTIVA z BCG. To se imenuje indukcijsko zdravljenje.

Če prvi krog indukcijskega zdravljenja po 3 mesecih ne deluje v celoti, lahko prejmete drugi krog (imenovan ponovna indukcija) zdravljenja z zdravilom ANKTIVA z BCG enkrat na teden še 6 tednov.

### Vzdrževalno zdravljenje

- Če je bilo indukcijsko zdravljenje uspešno, boste prejeli en odmerek zdravila ANKTIVA z BCG enkrat na teden 3 tedne v 4., 7., 10., 13. in 19. mesecu. To skupaj znaša 15 vzdrževalnih odmerkov.
- Če v 25. mesecu ali kasneje ni znakov o raku, boste morda prejeli zdravilo ANKTIVA z BCG enkrat na teden v obdobju 3 tednov v 25., 31. in 37. mesecu. Prejmete lahko največ 9 dodatnih odmerkov. Odziv vašega tumorja na zdravljenje bodo ocenjevali vsaj vsake 3 mesece v obdobju do 24 mesecev.
- Zdravnik lahko priporoči prekinitev zdravljenja z zdravilom ANKTIVA z BCG v naslednjih primerih:
  - o če bolezen vztraja po ponovnem indukcijskem zdravljenju,
  - o če se bolezen ponovi ali poslabša,
  - o če se pojavijo resni neželeni učinki ali
  - o če ste zdravljenje prejeli 37 mesecev.

### **Če ste prenehali prejemati uporabljati zdravilo ANKTIVA**

Ne prenehajte z zdravljenjem s tem zdravilom, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Naslednji neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ANKTIVA skupaj z BCG.

Med zdravljenjem, medtem ko je zdravilo v sečni mehurju, ali po uriniranju se lahko pojavi draženje sečnega mehurja (kot je pekoč občutek ali nelagodje). Do 24 ur po zdravljenju lahko opazite tudi kri v urinu. Ti simptomi so običajno blagi in začasni. **Če so simptomi hudi ali trajajo dlje časa, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki** (lahko prizadenejo na več kot 1 od 10 oseb)

- bolečina ali neprijeten občutek pri uriniranju (dizurija)
- pogosto uriniranje v majhnih količinah (poliakisurija)
- kri v urinu (hematurija) in vnetje sečnega mehurja s krvavitvijo (hemoragični cistitis)
- nenadna močna potreba po uriniranju (urgentno uriniranje)
- utrujenost
- okužbe sečil
- mrzlica
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- bolečine v mišično-skeletnem sistemu, bolečine v hrbtu, bolečine v bokih in bolečine v rokah ali nogah

#### **Pogosti neželeni učinki** (lahko prizadenejo do 1 od 10 oseb)

- nenadno stiskanje sečnega mehurja (spazem sečnega mehurja), težave pri praznjenju sečnega mehurja (zadrževanje urina), ovirano uriniranje, prekomerno uriniranje ponoči (nokturija), simptomi spodnjega dela sečil, zmanjšan tok urina (slab curek urina), nezmožnost nadzora uriniranja (urinska inkontinenca), vnetje sečnega mehurja (cistitis), vnetje sečnega mehurja, ki ni povzročeno z okužbo (neinfekcijski cistitis), bolečine v sečilih, nelagodje v sečilih, bolečine v sečnem mehurju, nelagodje v sečnem mehurju, draženje sečnega mehurja, nujna in nenadzorovana potreba po uriniranju (urgentna inkontinenca), bela krvna telesa v urinu (levkociturija), rakave celice v urinu
- zasoplost ali težko dihanje (dispneja), bolečine v prsnem košu
- otekle bezgavke (limfadenopatija)
- slabost s siljenjem na bruhanje
- nočno znojenje

- driska
- glavobol
- zmanjšan apetit
- srbenje kože (pruritus)
- izpuščaj
- mišična šibkost
- bolečina v penisu, pekoč občutek v penisu, vnetje prostate (prostatitis), povečanje prostate, ki ni rakavo (benigna hiperplazija prostate), pekoč občutek v predelu vulve in nožnice
- dehidracija
- bruhanje
- gripi podobna bolezen
- bakterije v urinu brez simptomov (asimptomatska bakteriurija) in pozitiven bakteriološki test v urinu (bakteriurija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija), nizko število rdečih krvnih celic zaradi nenavadno velikih rdečih krvnih celic (makrocitna anemija), povečanje kreatinina v krvnem testu, povečano število belih krvnih celic v krvi (levkocitoza), bakterije v krvi (bakteriemija)
- omotica
- zaprtje
- bolečine/občutljivost v mišicah in bolečine (mialgija), bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha in bolečine tik nad sramno kostjo (suprapubične bolečine)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- okužba, razširjena po vsem telesu (sepsa)

**Občasni neželeni učinki** (lahko prizadenejo do 1 od 100 oseb)

- zmanjšano ledvično filtriranje (zmanjšana stopnja glomerulne filtracije)
- nenormalnost urina
- zvišane ravni odpadnih snovi v krvi (zvišana raven sečnine v krvi)
- pogosto uriniranje (poliurija)
- neobičajna tekočina iz penisa (izcedek iz penisa)
- bolečina v sklepih (artritis)
- boleče mesto zdravljenja (bolečina na mestu instilacije)

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila ANKTIVA

Zdravilo ANKTIVA se shranjuje v bolnišnici ali kliniki. Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo ANKTIVA

- Učinkovina je nogapendekin alfa inbakicept. Ena viala 0,4 ml vsebuje 400 mikrogramov nogapendekin alfa inbakicepta.
- Druge sestavine zdravila so dinatrijev fosfat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid. Glejte poglavje 2 "Zdravilo ANKTIVA vsebuje kalij in natrij".

## **Izgled zdravila What ANKTIVA in vsebina pakiranja**

Zdravilo je prosojna do rahlo motna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo je na voljo v škatli, v kateri je 1 viala z enim odmerkom.

### **Imetnik dovoljenja za promet**

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

### **Proizvajalec**

Bilthoven Biologicals  
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Nizozemska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

### Dajanje zdravila

Priporočeni odmerek zdravila ANKTIVA je 400 mikrogramov; zdravilo se daje intravezikalno v obliki mešanice z BCG v priporočenem odmerku 50 ml v sečni mehur skozi kateter. Po končani instilaciji kateter odstranite. Zdravilo ANKTIVA v kombinaciji s primešanim BCG se zadrži v sečnem mehurju 2 uri, nato ga bolnik izloči. Bolniki, ki ne morejo zadržati suspenzije 2 uri, lahko po potrebi izpraznijo sečni mehur prej. Odmerka se ne sme ponoviti, če bolnik izprazni sečni mehur preden pretečeta 2 uri.

Za informacije o zadrževanju v sečnem mehurju in položaju bolnika med instilacijo v sečni mehur glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila BCG.

### Stabilnost med uporabo

Kemična in fizikalna stabilnost mešanice zdravila ANKTIVA z:

- zdravilom OncoTICE je bila dokazana do 2 uri pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitena pred svetlobo.
- zdravilom BCG-medac je bila dokazana do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo ANKTIVA so preučili samo z zdraviloma OncoTICE in BCG-medac.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/razredčitve izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

### Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Kadar to omogočata raztopina in vsebnik, je treba pred parenteralno uporabo zdravilo vizualno pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Če opazite vidne delce, vialo zavržite.

Pripravite suspenzijo BCG v skladu s proizvajalčevimi navodili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za konkretno uporabljeni BCG. Uporabljajte samo zdravili OncoTICE in BCG-medac.

Vzemite vialo zdravila ANKTIVA (ne stresajte), odstranite snemljivo zaporko in razkužite zamašek. S sterilno iglo in brizgo (1–3 ml) odvezmite 0,4 ml zdravila ANKTIVA. Z uporabo čiste tehnike takoj dodajte zdravilo ANKTIVO v raztopino natrijevega klorida, ki vsebuje suspenzijo BCG, z uporabo ustreznih konektorjev in/ali septuma (po potrebi), odvisno od vsebnika s fiziološko raztopino, ki se uporablja za suspenzijo BCG. Suspenzijo nežno premešajte.

Vsako razlito mešanico zdravila ANKTIVA BCG je treba očistiti tako, da se območje prekrije s papirnatimi brisačami, namočenimi v tuberkulocidno razkužilo, za najmanj 10 minut. Z neuporabljenim zdravilom ANKTIVA z BCG in vso opremo, pripomočki in vsebniki, ki so bili v stiku z njim, je treba rokovati in jih odstraniti kot biološko nevarne.

Naključna izpostavljenost mešanici zdravila ANKTIVA BCG se lahko zgodi s samoinokulacijo, z izpostavljenostjo kože skozi odprto rano ali z zaužitjem zdravila ANKTIVA z BCG. Izpostavljenost ne bi smela povzročiti znatnih škodljivih učinkov na zdravje pri zdravih posameznikih. Vendar pa se v primeru suma na naključno samoinokulacijo priporoča kožni test s PPD ob nesreči in šest tednov kasneje, da se ugotovi morebitna sprememba rezultata kožnega testa.

### Varnostni ukrepi, ki jih je treba sprejeti pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo

Standardni varnostni ukrepi za osebno varovalno opremo so enaki kot za BCG. Za zdravilo ANKTIVA niso potrebni nobeni dodatni varnostni ukrepi poleg varnostnih ukrepov za BCG.

#### **PRILOGA IV**

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

**Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:**

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.