

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ клетки/250 ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (Сипулевцел-Т (Sipuleucel-T)).

2.2 Качествен и количествен състав

Един сак съдържа автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (простатна кисела фосфатаза–гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор), включващ минимум 50 x 10⁶ автоложни CD54⁺ клетки.

Клетъчният състав и броят на клетките за една доза Provenge ще варира според левкоферезата на пациента. Освен антиген-представящи клетки (antigen presenting cells, APC), крайният продукт следователно съдържа Т-клетки, В-клетки, естествени клетки-убийци (natural killer, NK) и други клетки.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 800 mg натрий и 45 mg калий за инфузия.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия
Дисперсията е леко мътна, с кремав до розов цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Provenge е показан за лечение на асимптомен или с минимални симптоми метастатичен (невисцерален), резистентен на кастрация рак на простатата при възрастни мъже, при които химиотерапията все още не е клинично показана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Provenge трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак на простатата и в среда, в която трябва да се гарантира наличието на оборудване за реанимация.

Дозировка

Една доза Provenge съдържа минимум 50×10^6 автоложни CD54⁺ клетки, активирани с PAP-GM-CSF, които са суспендирани в 250 ml Рингер лактат за инжектиране, в запечатан, индивидуален за всеки пациент полиолефинов сак.

Препоръчителният курс на лечение е 3 дози с интервал от около 2 седмици между дозите. Всяка доза Provenge се предшества от стандартна процедура за левкофереза около 3 дни преди планираната дата на инфузията. Преди първата процедура за левкофереза трябва да се направи изследване на пълната кръвна картина (ПКК) и получените стойности да бъдат в диапазон, приемлив за местното здравно заведение. Допълнителни ПКК изследвания може да се проведат в съответствие с местните изисквания.

Ако по някаква причина пациентът не е в състояние да получи планираната инфузия с Provenge, той ще трябва да се подложи на допълнителна процедура за левкофереза, ако курсът на лечение трябва да продължи. Пациентите трябва да бъдат информирани за тази възможност, преди да се започне лечение. В контролирани клинични проучвания при 25,4% от лекуваните с Provenge пациенти са необходими повече от три процедури за левкофереза, за да получат 3 инфузии. В постмаркетинговия опит при над 5 000 лекувани пациенти тази честота е приблизително 19% (вж. точка 4.4). В контролирани клинични проучвания диапазонът на интервала на дозиране е от 1 до 15 седмици (вж. точка 5.1).

Премедикация

Остри инфузионни реакции като втрисане, умора, висока температура, гадене и болка в ставите често са наблюдавани в клинични проучвания. С цел да се смекчат подобни реакции, в клинични проучвания преди инфузията е прилагана премедикация, състояща се от парацетамол и антихистаминово средство.

За да се сведат до минимум потенциалните остри инфузионни реакции като втрисане и/или висока температура, се препоръчва пациентите да получат перорална премедикация с парацетамол и антихистаминово средство около 30 минути преди прилагането на Provenge. Дозите на парацетамол и антихистаминовото средство трябва да бъдат в съответствие с местната практика.

В случай на използване на премедикация трябва да бъдат взети под внимание състоянието на пациента и възможните противопоказания/взаимодействия.

Коригиране на дозата

В случай на остра реакция към инфузията тя може да се прекъсне или забави в зависимост от тежестта на реакцията. При нужда трябва да се прилага подходяща лекарствена терапия, която може да включва парацетамол, H1- и/или H2-блокери интравенозно и ниска доза петидин интравенозно.

В контролирани клинични проучвания при 23,8% от лекуваните с Provenge пациенти се налага прилагане на опиоиди (единична доза петидин) в деня на инфузията заради инфузионни реакции (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако инфузията на Provenge трябва да бъде прекъсната, тя не трябва да се възобновява, ако инфузионният сак е съхраняван на стайна температура (25 °C) в продължение на повече от 3 часа (вж. точка 6.3).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при популацията в старческа възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане

Provence не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Не е възможно да се даде конкретна препоръка за дозата при тези пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане и/или хиперкалиемия и/или на диета с контролиран прием на калий

Provence не е изследван при пациенти с бъбречно увреждане. Съдържанието на калий в инфузията трябва да се взема предвид, ако се прилага при пациенти с бъбречно увреждане и/или такива на диета с контролиран прием на калий. Хиперкалиемията трябва да бъде коригирана преди прилагане на Provence (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Provence в педиатричната популация при деца и юноши на възраст под 18 години за показанието асимптомно или с минимални симптоми метастатичен (невисцерален), резистентен на кастрация рак на простатата при възрастни мъже, при които химиотерапията все още не е клинично показана.

Начин на приложение

Provence е предназначен единствено за автоложна употреба чрез интравенозна инфузия.

Provence трябва да се влива интравенозно за период от около 60 минути. Необходимо е да се влее цялото съдържание на сака. Не трябва да се използва филтър за клетки. Виталните показатели трябва да се следят най-малко 30 минути преди и 30 минути след всяка инфузия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на най-малко 30 минути след всяка инфузия. За пациенти със сърдечно-съдови заболявания или за изложените на риск от сърдечна исхемия лекарите трябва да имат предвид наблюдението им в продължение на най-малко 60 минути след всяка инфузия с проследяване на виталните показатели 30 и 60 минути след инфузията.

Ако инфузията на Provence трябва да бъде прекъсната, тя не трябва да се възобновява, ако инфузионният сак е съхраняван на стайна температура (25 °C) в продължение на повече от 3 часа.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на лекарствения продукт

Provence не е изследван за трансмисивни инфекциозни болести и следователно може да носи риск от предаване на инфекциозни болести на медицинските специалисти, работещи с продукта. При работа с Provence трябва да се вземат подходящи предпазни мерки (вж. точка 4.4).

Трябва да се гарантира, че формулярът на известието за изпращане на ОДОБРЕНИЯ краен продукт (Final Product Disposition Notification form) е получен от притежателя на разрешението за употреба и продуктът не е с изтекъл срок на годност (вж. точка 6.6).

Преди инфузия трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с основната уникална информация за пациента върху сака с Provence и във формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form).

Сакът трябва да се извади от изолирания полиуретанов контейнер и да се провери за течове, външни повреди, чужди частици или бучки/съсиреци.

Съдържание на сака ще бъде леко мътно, с кремав до розов цвят. Смесете внимателно и ресуспендирайте съдържанието на сака, като проверявате за частици, бучки или съсиреци. Малки бучки от клетъчен материал трябва да се разбият с внимателно ръчно смесване.

Да не се прилага, ако сакът тече по време на работа или ако в него остават частици или бучки.

За пълни указания относно подготовката и работата с Provenge вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Provenge е предназначен единствено за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с основната уникална информация за пациента върху сака с Provenge и във формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form) (вж. точки 4.2 и 6.6).

Остри инфузионни реакции

При пациенти, лекувани с Provenge, са наблюдавани остри инфузионни реакции. Тези остри реакции (съобщени до 1 ден след инфузията) включват, без да се ограничават до повишаване на температурата, втрисане, респираторни събития (диспнея, хипоксия и бронхоспазъм), гадене, повръщане, умора, хипертония и тахикардия. В случай на остра инфузионна реакция, скоростта на инфузията може да се намали или инфузията да се спре в зависимост от тежестта на реакцията. При нужда трябва да се прилага подходяща лекарствена терапия.

В контролирани клинични проучвания при 23,8% от лекуваните с Provenge пациенти се налага прилагане на опиоиди (единична доза петидин) в деня на инфузията заради инфузионни реакции (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пациенти със сърдечни или белодробни заболявания трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.8).

Инфекция

Пациентите с положителни серологични тетсове за човешки имунодефицитен вирус [HIV] 1 и 2, човешки Т-лимфотропен вирус [HTLV] 1 и хепатит В и С са изключени от контролираните клинични проучвания. Липсват данни за тези пациенти.

Приложението на Provenge трябва да се отложи при пациенти с активна системна инфекция до овладяването ѝ. При пациенти, лекувани с Provenge, са наблюдавани сериозни инфекции, включително сепсис. Някои сериозни инфекции и сепсис са свързани с използването на централни венозни катетри (CVC). С оглед намаляване на риска от инфекции, свързани с катетъра, употребата на CVC трябва да се обмисля само при пациенти с лош периферен венозен достъп. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на инфекция.

Емболични и тромботични събития

Provenge трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за емболични и тромботични нарушения.

Мозъчносъдово заболяване

В контролирани клинични проучвания мозъчносъдови събития (хеморагични и исхемични инсулти) са наблюдавани при 3,5% от пациентите в групата на Provenge, в сравнение с 2,6% от пациентите в контролната група. Клиничната значимост не е ясна.

Сърдечно-съдови нарушения

В контролирани клинични проучвания инфаркти на миокарда са наблюдавани при 0,8% от пациентите в групата на Provenge, в сравнение с 0,3% от пациентите в контролната група. Клиничната значимост не е ясна.

Имунокомпрометиран пациенти

По принцип Provenge трябва да се използва с повишено внимание при имунокомпрометиран пациенти, включително при пациенти, приемащи системна имunosупресивна терапия, след внимателна преценка на потенциалното съотношение полза/риск на индивидуална основа. Липсват данни за тези пациенти.

Микробиологично изследване

Provenge се освобождава за инфузия на базата на резултатите за микробно число и стерилност от няколко теста: определяне на микробната контаминация с оцветяване по Грам, съдържание на ендотоксини и стерилност на процеса с 2-дневна инкубация за определяне на липсата на микробен растеж. Окончателните (след 7-дневна инкубация) резултати от тестовете за стерилност няма да бъдат на разположение по време на инфузията. Ако резултатите за стерилност се позитивират за микробна контаминация, след като Provenge е одобрен за инфузия, притежателят на разрешението за употреба ще уведоми лекуващия лекар и може да поиска допълнителна информация от лекаря, за да определи източника на контаминацията. Лекарят трябва да проследява и/или лекува пациента по подходящ начин.

Предпазни мерки при работа за контрол на инфекциозните заболявания

Provenge се приготвя от човешка кръв на конкретния пациент и не се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти. Материалът от левкоферезата на пациента се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти в съответствие с приложимите изисквания на държавата членка. Въпреки това, тъй като Provenge е автоложен продукт, положителен резултат от изследване не изключва производството на продукта. Следователно материалът от левкоферезата на пациента и Provenge може да носят риск от предаване на инфекциозни вируси (HIV 1 и 2, хепатит В и С) на медицинските специалисти, работещи с продукта. Медицинските специалисти също трябва да използват подходящи предпазни мерки при работа с материала от левкоферезата или с Provenge.

Освен това има малка вероятност/риск от предаване на инфекциозни вируси на пациент, ако той не е предвиденият получател на продукта. Поради това е важно процедурите за работа и прилагане на продукта да се спазват стриктно (вж. точка 6.6). След приключването на всяка инфузия с Provenge настойчиво се препоръчва от инфузионния сак да се отлепи етикетът на конкретния пациент, съдържащ името на пациента, името на продукта и партидният номер за верижно идентифициране (COI) на продукта, и да се залепи в досието на пациента с цел да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

Случаи, в които Provenge не може да се влива

В някои случаи пациентът може да не е в състояние да получи планирана инфузия с Provenge. Това може да се дължи на неспазване на критериите за освобождаване по време на производството, превишаване на срока на годност или невъзможност на пациента да се вмести в планираното време за инфузия. В такива случаи може да се наложи пациентът да бъде подложен на допълнителна процедура за левкофереза, ако лечението трябва да бъде продължено. Препоръчва се минималният интервал между процедурите за левкофереза да не е по-малък от 2 седмици. В контролирани клинични проучвания при 25,4% от лекуваните с Provenge пациенти са необходими повече от три процедури за левкофереза, за да получат 3 инфузии. В постмаркетинговия опит при над 5 000 лекувани пациенти тази честота е приблизително 19% (вж. точка 4.2).

Имунизации

Рисковете и ползите от ваксиниране на пациентите в курса на лечението с Provenge не са проучени. Следователно ваксинациите с живи атенюирани или инактивирани ваксини по време на лечението с Provenge трябва да бъдат внимателно обмислени.

Обучителни материали

Всички лекари, които възнамеряват да предписват Provenge, трябва да прегледат обучителните материали и да подпишат формуляра за потвърждаване на обучението. Лекарите трябва да

предоставят на пациента обучителните материали, както и листовката и сигналната карта на пациента.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 800 mg натрий на инфузия. Това трябва да се има предвид от пациенти на диета с контролиран прием на натрий. Продуктът съдържа и приблизително 45 mg калий на инфузия. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Пациенти с бъбречно увреждане и/или хиперкалиемия

Съдържанието на натрий и калий в инфузията трябва да се взема предвид, ако се прилага при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и/или бъбречно увреждане. Хиперкалиемията трябва да бъде коригирана преди прилагане на Provenge (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Provenge.

Provenge е предназначен за стимулиране на имунната система. Имунокомпрометирани пациенти и пациенти с прием на системна имunosупресивна терапия са изключвани от контролираните клинични проучвания. Едновременната употреба на имunosупресори (например системни кортикостероиди) може да промени неговата ефикасност и/или безопасност. Поради това едновременната употреба на имunosупресори (например системни кортикостероиди) трябва да се избягва по време на лечението с Provenge. Пациентите трябва да бъдат оценявани внимателно, за да се определи дали е медицински целесъобразно да се намали или прекъсне употребата на имunosупресори преди лечението с Provenge (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Provenge не е предназначен за употреба при жени.

Кърмене

Provenge не е предназначен за употреба при жени.

Фертилитет

Ефектът върху фертилитета при мъже е неизвестен.

Конвенционалните проучвания по отношение на репродуктивната токсичност и токсичност за развитието не се смятат за приложими, като се има предвид естеството и клиничната употреба на този автоложен продукт за клетъчна терапия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Provenge има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини умора, замаяност, синкоп, втрисане и главоболие. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да работят с машини, ако имат такива симптоми след инфузията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката за безопасността на Provenge се основава на данни от 601 пациенти с рак на простатата в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания (три проучвания при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата и 1 проучване при андрогенно зависим рак на простатата) и от постмаркетинговото наблюдение.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват остри инфузионни реакции, катетърен сепсис, стафилококова бактериемия, инфаркт на миокарда и мозъчносъдови събития.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са втрисане, умора, пирексия, гадене, артралгия, главоболие и повръщане.

В основно, рандомизирано контролирано проучване (D9902B, IMPACT, вж. точка 5.1) приложението на Provence е преустановено при 1,5% от пациентите поради нежелани реакции. Някои пациенти развиват инфекция, включително сепсис. Инфекции, причинени от контаминиран продукт, също са наблюдавани при някои пациенти. Малък брой от тези пациенти преустановяват лечението поради тази причина.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следващият списък с нежелани реакции се основава на опита от клинични проучвания и на постмаркетинговия опит, като ги показва по системно-органен клас и честота на появата им: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Честа	Бактериемия
	Нечести	Катетърен сепсис Инфекция, свързана с катетъра Инфекция на мястото на катетъра Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много честа	Анемия*
	Честа	Тромбоцитопения*
	Нечеста	Еозинофилия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност Парестезия* Парестезия на устата* Главоболие
	Чести	Мозъчносъдов инцидент Преходен исхемичен пристъп Тремор Хипестезия Компресия на гръбначния мозък Синкоп
	Нечеста	Мозъчен инфаркт
Сърдечни нарушения	Честа	Предсърдно мъждене
	Нечеста	Инфаркт на миокарда Исхемия на миокарда
Съдови нарушения	Чести	Хипертония Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Хипоксия Хрипове Диспнея
	Нечеста	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане Гадене
	Честа	Коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив Хиперхидроза Пруритус Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия Миалгия
	Честа	Мускулни спазми*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Честа	Хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Втрисане Умора Пирексия Болка Астения
	Чести	Грипоподобно заболяване Гръден дискомфорт
	Нечеста	Реакция на мястото на инфузията
Наранявания, отравяния и	Много честа	Цитратна токсичност*

усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
---	--	--

* Предимно свързани с процедурата за левкофереза

Описание на избрани нежелани реакции

Остри инфузионни реакции

В контролирани клинични проучвания 71,2% от пациентите в групата на Provenge развиват остра инфузионна реакция. Най-честите реакции ($\geq 20\%$) са втрисане, висока температура и умора. При 95,1% от пациентите, съобщаващи за остри инфузионни реакции, събитията са леки или умерени. Високата температура и втрисането обикновено преминават в рамките на 2 дни (съответно при 71,9% и 89,0%).

В контролирани клинични проучвания са съобщавани тежки (степен 3) остри инфузионни реакции при 3,5% от пациентите в групата на Provenge. Реакциите включват втрисане, висока температура, умора, астения, диспнея, хипоксия, бронхоспазъм, замаяност, главоболие, хипертония, мускулни болки, гадене и повръщане. Честотата на тежките реакции е по-висока след втората инфузия (2,1% спрямо 0,8% след първата инфузия) и намалява до 1,3% след третата инфузия. Известен брой (1,2%) пациенти в групата на Provenge са хоспитализирани до 1 ден след инфузията за лечение на остри инфузионни реакции. Не са съобщавани остри инфузионни реакции от степен 4 или 5 при пациенти в групата на Provenge.

В контролирани клинични проучвания при 23,8% от лекуваните с Provenge пациенти се налага прилагане на опиоиди (единична доза петидин) в деня на инфузията заради инфузионни реакции, в сравнение с 2,4% от пациентите в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В постмаркетинговия период са съобщавани сериозни остри инфузионни реакции, включващи хипотония и синкоп. Някои от тях водят до хоспитализация.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно възможността за поява на реакции с късно начало и да получат инструкции да се свържат със своя лекар, ако се появят симптоми на диспнея, бронхоспазъм, замаяност, обрив или пирексия.

Инфекция

В контролирани клинични проучвания инфекция се появява при 27,5% от участниците в групата на Provenge и при 27,7% от участниците в контролната група. Сериозни инфекции се появяват при 4,7% от участниците в групата на Provenge и при 4,0% от участниците в контролната група. Най-често срещаните сериозни инфекции в групата на Provenge са катетърен сепсис (0,7%), стафилококова бактериемия (0,7%), сепсис (0,7%), стафилококов сепсис (0,5%) и пневмония (0,5%).

Съобщения за сериозна инфекция са получени в периода на постмаркетинговото наблюдение, включително инфекция, свързани с изделието, сепсис, свързан с изделието, пневмония, сепсис, бактериемия и инфекция на пикочните пътища.

Нежелани реакции, свързани с левкоферезата

Всяка доза Provenge изисква стандартна процедура за левкофереза около 3 дни преди инфузията. Цитратът обикновено е предпочитаният антикоагулант, който се използва по време на левкоферезата, и може да доведе до хипокалциемия. Нежеланите реакции, които са съобщавани най-често ≤ 1 ден след процедурата за левкофереза в контролирани клинични проучвания, включват цитратна токсичност (14,6%), парестезия на устата (12,0%) и парестезия (11,1%). Допълнителните нежелани реакции, които са наблюдавани често ≤ 1 ден след процедурата за левкофереза в контролираните клинични проучвания, включват умора (5,5%), мускулни спазми (4,0%), втрисане (3,0%), замаяване (2,8%) и анемия (2,8%). Освен това има съобщения за тромбцитопения, получени при спонтанни постмаркетингови съобщения, които са свързани по време с левкоферезата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Всяка инфузия с Provenge включва максималния брой клетки, които може да бъдат произведени от еднократна процедура за левкофереза. Броят на клетките в Provenge не надвишава броя на клетките от левкоферезата. Не са известни случаи на предозиране от еднократна инфузия или от пълен курс на терапия с Provenge.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, други имуностимулатори, АТС код: L03AX17.

Механизъм на действие

Provenge е автоложна клетъчна имунотерапия, предназначена за индуциране на имунен отговор, насочен срещу простатната кисела фосфатаза (PAP) – антиген, експресиран при повечето форми на рак на простатата. Мононуклеарните клетки от периферна кръв, взети от пациентите, са култивирани с PAP-GM-CSF – фузионен протеин, състоящ се от простатна кисела фосфатаза (prostatic acid phosphatase, PAP), която е свързана с гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) – активатор на клетките на имунната система. По време на *ex vivo* култивирането с PAP-GM-CSF активираните антиген-представящи клетки (antigen presenting cells, APC) поглъщат и преработват рекомбинантния таргетен антиген до пептиди, които след това се представят на Т-клетките. Характеристиката на продукта показва, че по време на лечението се генерират специфични за PAP и за PAP-GM-CSF фузионния протеин Т-клетки и се откриват в периферната кръв на пациентите след лечение с Provenge.

Фармакодинамични ефекти

Като част от освобождаването на партидата, всеки продукт се оценява за активиране на антиген-представящите клетки (APC) според увеличената повърхностна експресия на CD54 след култивиране с PAP-GM-CSF. CD54 е адхезионна и ко-стимулираща молекула, която е от съществено значение при формирането на имунологичния синапс между APC и Т-клетката. Степента на увеличената повърхностна експресия на CD54 корелира с общата преживяемост в рандомизирани контролирани клинични проучвания, проведени с Provenge при метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата. В клиничното проучване D9902B (IMPACT) 237 от 512 рандомизирани пациенти са оценени за развитие на хуморален или клетъчен имунен отговор (Т-клетъчна пролиферация и интерферон-гама (γ IFN) ELISPOT) към таргетните антигени на изходно ниво и в седмици 6, 14 и 26. Антитяло-отговори (IgM и IgG) както срещу PAP-GM-CSF, така и срещу и PAP-антигените са наблюдавани в групата на Provenge през периода на проследяване. Т-клетъчна пролиферация и γ IFN отговор в ELISPOT към PAP и PAP-GM-CSF са наблюдавани в клетките, взети от периферната кръв на пациентите през периода на проследяване в групата за лечение с Provenge, но не и в контролите. Налице е корелация между клетъчните или антитяло отговорите срещу PAP или PAP-GM-CSF в групата на Provenge, както и подобрена преживяемост. Неутрализиращите антитяло-отговори срещу GM-CSF са преходни.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Provenge при пациенти с асимптомен или с минимални симптоми метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата са проучени в три подобни фаза III, рандомизирани, двойнослепи, контролирани многоцентрови проучвания: D9902B (IMPACT), D9901 и D9902A. Пациентите, включени в тези проучвания, са с неуспешна хирургична или медикаментозна кастрация (напр. с агонист на лутеинизиращ хормон-рилизинг хормон [LHRH] или с антагонист на гонадотропин-рилизинг хормон [GnRH]) и с метастатично заболяване на меките тъкани и/или костите. Пациентите не са имали нужда от опиоидни аналгетици за контролиране на болката, а по-голямата част от тях не са подлагани преди това на химиотерапия.

След рандомизацията пациентите и от двете групи за лечение се подлагат на серия от три процедури за левкофереза (на приблизително 2-седмични интервали, диапазон от 1 до 15 седмици). Всяка левкофереза е последвана около 3 дни по-късно от инфузия на Provenge или контрола. Контролата представлява неактивирани автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв. След прогресия на заболяването пациентите са лекувани по преценка на лекаря с други противоракови интервенции. Пациентите в контролната група са имали право да бъдат включени в отворен протокол и да получават проучваната автоложна клетъчна терапия, произведена от криоконсервирани клетки по времето на приготвянето на контролния продукт.

Проучване IMPACT

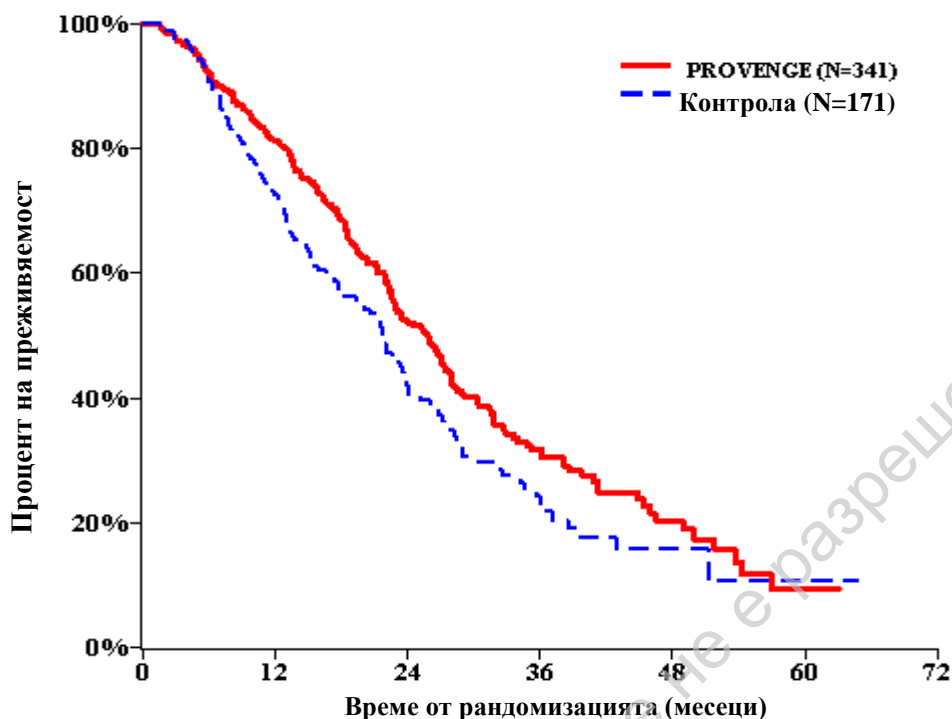
Проучването IMPACT е рандомизирано, двойнослепо, контролирано, многоцентрово проучване при пациенти с асимптомен или с минимални симптоми метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата. Подходящите пациенти са имали метастатично заболяване на меките тъкани и/или костите с настоящи или анамнестични данни за прогресия на заболяването, съпътстваща хирургическата или медикаментозната кастрация, което се удостоверява от прогресията на простата-специфичния антиген (PSA) и/или костни или мекотъканни заболявания, както и функционален статус 0 или 1 според Източната онкологична група за сътрудничество (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Критериите за изключване включват висцерални (черен дроб, бели дробове или мозък) метастази, злокачествени плеврални изливи или злокачествен асцит, патологични фрактури на дългите кости, риск от патологични фрактури на дългите кости (кортикална ерозия на рентгенография >50%), компресия на гръбначния мозък, умерена до тежка болка, свързана с рака на простатата, и употреба на опиоиди за болката, свързана с раковото заболяване, както и лечение с химиотерапия в рамките на 3-те месеца преди рандомизацията. Първичната крайна точка е общата преживяемост. Вторичните крайни точки включват времето до обективна прогресия на заболяването, времето до клинична прогресия и времето за удвояване на PSA (PSA doubling time, PSADT).

Общо 512 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на Provenge (n=341) или контрола (n=171). Медианата на възрастта е 71 години, 90% от пациентите са от бялата раса, като всички са с очаквана продължителност на живота най-малко 6 месеца. Тридесет и пет процента от пациентите са претърпели радикална простатектомия, 54% са получили локална лъчетерапия, а 82% са получили комбинирана андрогенна блокада. Всички пациенти са имали изходни нива на тестостерон <50 ng/ml. Четиридесет и осем процента от пациентите са получавали бифосфонати, а 18% са получавали преди това химиотерапия, включително доцетаксел. Осемдесет и два процента от пациентите са имали функционален статус 0 по ECOG; 75% са имали сума по Gleason ≤7; 44% са имали заболяване на костите и меките тъкани; 48% са имали заболяване само на костите; 7% са имали заболяване само на меките тъкани; 43% са имали повече от десет костни метастази.

Статистически значимо подобрене в общата преживяемост е наблюдавано при пациенти, лекувани с Provenge, с 22,5% намаление на риска от смърт в сравнение с контролата (вж. Таблица 2 и Фигура 1). От пациентите в контролната група 64% са преминали към получаване на проучваната автоложна клетъчна имунотерапия, произведена от криоконсервирани клетки

по времето на приготвянето на контролата; пациентите не са рандомизирани за последваща автоложна клетъчна имунотерапия.

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост, проучване IMPACT



Ретроспективен анализ на подгрупите предполага по-голям ефект на лечението с Provenge при пациенти с изходни нива на PSA <22,1 ng/ml [HR=0,521 (95% CI: 0,309, 0,879)]. Средно добри резултати са наблюдавани при пациенти с изходно ниво на PSA >22,1 до 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% CI: 0,431, 1,088)] и при пациенти с изходно ниво на PSA >50,1 до 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% CI: 0,532, 1,262)]. По-малък ефект от лечението се наблюдава при пациентите с изходно ниво на PSA >134,1 ng/ml [HR=0,853 (95% CI: 0,554, 1,315)].

Анализите на времето до обективна прогресия на заболяването, времето до клинична прогресия или времето за удвояване на PSA (PSADT) нямат статистическа значимост.

Подкрепящи проучвания

Проучването D9901 е рандомизирано, двойносляпо, контролирано, многоцентрово проучване при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата и без болка, свързана с раковото заболяване. Първичната крайна точка е времето до прогресия на заболяването, което не достига статистическа значимост. Общата преживяемост не е крайна точка на проучването, а предварително определен анализ. Пациентите, лекувани с Provenge, имат статистически значимо предимство по отношение на преживяемостта в сравнение с контролите.

Трето проучване D9902A, подобно по дизайн на проучването D9901, е прекратено преди приключване на планираното набиране въз основа на резултатите за прогресия на заболяването в проучването D9901. Първичната крайна точка е времето до прогресия на заболяването, а вторична крайна точка е общата преживяемост. Нито една от крайните точки няма статистическа значимост.

Обобщение на резултатите от проучванията

Таблица 2 представя резултатите за общата преживяемост, наблюдавана в IMPACT, Проучване D9901 и Проучване D9902A.

Таблица 2 Обобщение на общата преживяемост (всички пациенти се разглеждат като рандомизирани)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Контрола (N=171)	Provenge (N=82)	Контрола (N=45)	Provenge (N=65)	Контрола (N=33)
Обща преживяемост Медиана, месеци (95% CI)	25,8 (22,8, 27,7)	21,7 (17,7, 23,8)	25,9 (20,0, 32,4)	21,4 (12,3, 25,8)	19,0 (13,6, 31,9)	15,7 (12,8, 25,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
р-стойност	0,032 ^a		0,010 ^b		0,331 ^b	
36-месечна преживяемост (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Коефициент на риск и р-стойност на базата на модела на Cox, адаптирани за PSA (ln) и LDH (ln) и разпределени по подгрупи според употребата на бифосфонат, броя на костните метастази и основна степен по Gleason.

^b Коефициент на риск на базата на неадаптирания модел на Cox.

^b р-стойност на базата на log-rank тест.

Съкращения: CI = доверителен интервал.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Provenge във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на рак на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Provenge представлява автоложна клетъчна терапия. Естеството на Provenge прави неприложими конвенционалните проучвания по отношение на фармакокинетика, абсорбция, разпределение, метаболизъм и елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за токсичност, карциногенност, мутагенност и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев лактат
Калиев хлорид
Калциев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

В изолирания контейнер

18 часа

След изваждане от изолирания контейнер

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба не трябва да надвишава 3 часа на стайна температура (25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Сакът да се съхранява в изолирания контейнер, за да се поддържа правилната температура на съхранение (2°C–8°C) до инфузията.

Контейнерът да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

250 ml дисперсия в сак (дишашц полиолефинов трислоен сак с 3 порта за пробовземане (два spike порта и един порт със запечатана тръбичка)).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Provence е предназначен единствено за автоложна употреба. Самоличността на пациента трябва да съвпада с основната уникална информация за пациента върху инфузионния сак и с формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form) преди инфузията.

Provence не се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти. Материалът от левкоферезата на пациента се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти в съответствие с приложимите изисквания на държавата членка. Въпреки това, тъй като е автоложен продукт, положителният резултат от теста не изключва производството на продукта. Следователно материалът от левкоферезата на пациента и Provence може да носят риск от предаване на инфекциозни болести на медицинските специалисти, работещи с продукта. Медицинските специалисти също трябва да използват подходящи предпазни мерки при работа с материала от левкоферезата или с Provence (вж. точка 4.4).

Инструкции за работа

Преди работа или прилагане на Provence

- Provence се доставя директно в медицинско заведение, където ще се извърши инфузията. Инфузионният сак е поставен в изолиран полиуретанов контейнер и е опакован в кутия за транспортиране. Изолираният контейнер и опаковките гел в него са предназначени за поддържане на подходящата температура за транспортиране и съхранение на Provence до инфузията. Да не се облъчва.
- Външната кутия за транспортиране трябва да се отвори, за да се проверят етикетите на продукта и информацията за конкретния пациент, намиращи се в горната част на изолирания контейнер. Не изваждайте този изолиран контейнер от кутията за транспортиране и не отваряйте капака на изолирания контейнер, докато пациентът се приготви за инфузията.

Подготовка на инфузията

Вземете мерки да гарантирате асептична работа при подготовката на инфузията.

Какво да се провери преди инфузията

- Трябва да се гарантира, че формулярът на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form), съдържащ идентификационни данни за пациента, срока на годност и състоянието на продукта при изпращане (одобрен за инфузия или отхвърлен), е получен от притежателя на разрешението за употреба.
- Трябва да се гарантира, че самоличността на пациента съвпада с основната уникална информация за пациента върху сака с Provenge и с формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form).
- След като пациентът е подготвен за инфузия и е получен формулярът на известието за изпращане на ОДОБРЕНИЯ краен продукт (Final Product Disposition Notification form), сакът с Provenge трябва да се извади от изолирания контейнер и да се провери за течове, външни повреди, чужди частици или бучки/съсиреци.
- Съдържание на сака ще бъде леко мътно, с кремав до розов цвят. Смесете внимателно и ресуспендирайте съдържанието на сака, като проверявате за бучки и съсиреци. Малките бучки от клетъчен материал трябва да се разбият с внимателно ръчно смесване.
- Ако сакът с Provenge тече, е повреден или в него останат частици или бучки след внимателно ръчно смесване, продуктът **не трябва да се използва**.

Приложение

- Инфузията трябва да започне преди изтичането на срока на годност – дата и час, указани във формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form) и върху етикета на сака. **Да не се започва инфузия на Provenge с изтекъл срок на годност.**
- Само един от двата spike порта трябва да бъде използван и да не се отваря преди прилагането, за да се избегне контаминиране.
- Provenge се влива за период от около 60 минути през игла с голям вътрешен диаметър, подходяща за трансфузия на червени кръвни клетки. Тази периферна система за доставяне се използва широко в клиничната практика за трансфузия на кръвни компоненти. **Да не се използва филтър за клетки за инфузията.** Необходимо е да се използва цялото съдържание на инфузионния сак.
- Ако инфузията на Provenge трябва да бъде прекъсната, тя не трябва да се възобновява, ако инфузионният сак е съхраняван на стайна температура (25 °C) в продължение на повече от 3 часа.

След инфузията

- След приключването на инфузията етикетът за конкретния пациент трябва да се отлепи от инфузионния сак и да се залепи в досието на пациента.
- Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Обединено кралство

Тел.: +4420 7554 2222
Факс: +4420 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/867/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Нидерландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от шест месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на Provenge на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган. ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган и всички изисквания за предварителен одит на центровете за афереза и курсовете за обучение на медицински специалисти за употреба на Provenge.

ПРУ трябва да гарантира, че всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват или използват Provenge, са снабдени със следното:

1. Кратка характеристика на продукта (КХП)
2. Обучителен материал за медицински специалисти
3. Контролен лист за лечението с Provenge
4. Листове за обслужване на катетъра за афереза
5. Обучителни материали за пациентите
6. Сигнална карта на пациента за записване на планираните дати за левкофереза и инфузия

Обучителният материал за медицинските специалисти трябва да включва следните ключови елементи:

- Формуляр за проведено обучение, както е договорено с националния компетентен орган
- Подбор на пациенти за лечение с Provenge
- Специфична изисквания за работа и приложение за Provenge
- Изисквания за веригата на идентификация
- Необходимостта за предоставяне на обучителния материал и обяснения за използването на сигналната карта на пациента
- Съществуването на регистър на пациентите от ЕС, лекувани за метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, и начина за включване на пациенти в този регистър.

Обучителният материал за пациенти и/или болногледачи обяснява:

- Процеса на левкофереза
- Процеса на лечението с Provenge
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Да създаде и поддържа ЕС-базиран регистър за наблюдение на мъже с mCRPC за оценка на общата преживяемост, риска от исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда след лечение с Provenge и други идентифицирани и възможни рискове (проучване за наблюдение P13-1)	Подаване на протокола на проучването с първия ПАДБ Междинните данни се подават във всеки ПАДБ Краен доклад за проучването към 31 декември 2018
Да предостави данни от базирания в САЩ регистър за наблюдение (PROCEED, Проучване P10-3)	Междинните данни се подават във всеки ПАДБ Краен доклад за проучването към 30 септември 2016
Да представи резултатите от проучване P-11 – рандомизирано двойносляпо проучване, оценяващо Provenge спрямо плацебо при пациенти с неметастатичен рак на	Краен доклад за проучването към 31 декември 2020

<p>простатата, които имат повишение на PSA след радикална простатектомия</p>	
<p>Да проведе проучване P12-1 за оценка на прогностични характеристики, за положително образно проучване за далечни метастази при пациенти с резистентен на кастрация рак на простатата. Проучването трябва да предостави резюме на изходните характеристики на пациентите, включително PSA и времето за удвояване на PSA, броя на пациентите, които развиват метастатично заболяване, последващите терапии, получени след диагностицирането на метастатично заболяване, и параметрите за ефикасност след последващи терапии, включително прогресия на PSA, преживяемост без прогресия на PSA, време до следващата линия на терапия и обща преживяемост.</p>	<p>Подаване на протокола на проучването в рамките на 1 месец от разрешението Актуализация на резултата от проучването на годишна база Краен доклад за проучването към 31 декември 2019</p>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ИЗОЛИРАН ПОЛИУРЕТАНОВ КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROVENGE 50×10^6 CD54⁺ клетки/250 ml инфузионна дисперсия

Автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (Сипулевцел-Т)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (простатна кисела фосфатаза–гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор), включващ минимум 50×10^6 автоложни CD54⁺ клетки.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид
Натриев лактат
Калиев хлорид
Калциев хлорид
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Смесете внимателно и ресуспендирайте съдържанието на сака.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозна инфузия

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.
Не сваляйте горния изолиран капак и не отваряйте изолираната кутия до удовлетворяване и на двете условия по-долу:

- Формулярът за изпращане, който потвърждава, че продуктът е ОДОБРЕН е пристигнал;
- Пациентът е пристигнал в центъра и е подготвен за инфузията.

Да не се започва инфузия при изтекъл срок на годност, след 3 часа престой на стайна температура (25 °C) или ако се виждат частици/бучки въпреки внимателното ръчно смесване.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: Дата {ДД месец ГГГГ}; Годен до: Час {чч:мм}, часова зона

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Сакът да се съхранява в изолирания контейнер, за да се поддържа правилната температура на съхранение (2°C–8°C) до инфузията.

Контейнерът да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/867/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида/SOI {партиден №/верижно идентифициране}

Име, презиме, фамилия {име на пациента}

ДР {дата на раждане на пациента}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ клетки/250 ml инфузионна дисперсия

Автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (Сипулевцел-Т)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един сак съдържа автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (простатна кисела фосфатаза–гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор), включващ минимум 50 x 10⁶ автоложни CD54⁺ клетки.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид
Натриев лактат
Калиев хлорид
Калциев хлорид
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Смесете внимателно и ресуспендирайте съдържанието на сака.
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозна инфузия

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.
Да не се започва инфузия при изтекъл срок на годност, след 3 часа престой на стайна температура (25°C) или ако се виждат частици/бучки въпреки внимателното ръчно смесване.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: Дата {ДД месец ГГГГ}; Годен до: Час {чч:мм}, часова зона

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Сакът да се съхранява в изолирания контейнер, за да се поддържа правилната температура на съхранение (2°C–8°C) до инфузията.

Контейнерът да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Партида/COI {партиден №/верижно идентифициране}
Име, презиме, фамилия {име на пациента}
ДР {дата на раждане на пациента}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за пациента

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ клетки/250 ml инфузионна дисперсия

Автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF
Сипулевцел-Т (Sipuleucel-T)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Provenge и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Provenge
3. Как да Ви бъде приложен Provenge
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Provenge
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Provenge и за какво се използва

Provenge се използва да контролира Вашия рак на простатата. Той се състои от имунни клетки (част от естествената защитна система на Вашето тяло), взети от собствената Ви кръв (наричани също автоложни имунни клетки). Тези имунни клетки след това са смесени с антиген (белтък, който е в състояние да стимулира имунната Ви система) в специална производствена среда. Когато бъде приложен чрез система за капково вливане (инфузия) във вените Ви, Provenge действа, като „учи“ Вашите имунни клетки да разпознават и атакуват раковите клетки в простатата.

Provenge се използва като лечение за рак на простатата, който се е разпространил извън нея, но не и в черния дроб, и вече не се повлиява от лекарства, които понижават нивата на мъжкия хормон тестостерон при пациенти, за които се смята, че не са подходящи за лечение с химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Provenge

Не използвайте Provenge

Ако сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако имате някое от изброените по-долу заболявания, тъй като ще трябва да бъдете наблюдавани внимателно по време на Вашата инфузия:

- инфекция, която засяга цялото Ви тяло (напр. сепсис, проявяващ се с висока температура и ускоряване на сърдечната честота или дишането);
- данни за прекаран инсулт;
- сърдечно заболяване, включително запушване на кръвоносните съдове, което може да доведе до инфаркт;
- нарушен имунитет (способността на имунната Ви система да се бори с инфекциите е намалена) или прием на лекарства, потискащи имунитета (например такива, които се използват за лечение или предотвратяване на отхвърлянето на органи, или определени лекарства за лечение на ревматоиден артрит, множествена склероза, болест на Крон и улцерозен колит);
- спазвате диета с контролиран прием на натрий/калий или бъбречната Ви функция е намалена.

Вашият лекар може да реши, че Provenge не е подходящ за Вас поради наличието на едно или повече от тези заболявания.

В първия ден на инфузията Provenge може да причини свързани с инфузията реакции, например:

- висока температура, втрисане, затруднено дишане;
- гадене или повръщане;
- умора;
- ускорена сърдечна честота, високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, прималяване.

За да се намалят тези реакции, Вашият лекар може да Ви предложи да приемате парацетамол и антихистаминово лекарство около 30 минути преди лечението с Provenge.

Ако имате **тежки реакции по време на инфузията**, Вашият лекар може да забави инфузията или да я спре. Възможно е да Ви бъдат прилагани и други лекарства при необходимост. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако не се чувствате добре по време на инфузията.

Provenge се произвежда конкретно за Вас, като се използва собствената Ви кръв, и не трябва да се използва при никой друг.

Provenge се подлага на няколко теста преди употреба, които трябва да докажат, че е стерилен. Тъй като трябва да Ви бъде приложен скоро след като е произведен, окончателните резултати за стерилността невинаги е възможно да бъдат на разположение, преди да Ви бъде приложена инфузията с Provenge. Ако окончателните резултати показват, че Вашето лекарство не е стерилно, Вашият лекар ще бъде уведомен, а Вие ще бъдете наблюдавани внимателно за признаци на инфекция и ще бъдете лекувани по подходящ начин.

Кога Provenge не може да бъде прилаган

В някои случаи Вие може да не сте в състояние да получите планирана инфузия с Provenge. Това може да се дължи на редица причини, например ако е налице:

- проблем в момента, когато се вземат клетки от кръвта Ви за производството на Provenge;
- липса на достатъчно количество от съответния вид клетки за производство на лекарството;
- замърсяване на продукта;
- забавяне на доставката на Provenge до клиниката, където ще Ви бъде приложено Вашето лечение;

- увреждане на продукта при пристигането му в клиниката: например протичане на сака, съдържащ продукта, или образуване на бучки от клетки, които не могат да бъдат разбити.

В подобни случаи, ако Вашият лекар реши, че курсът на лечението трябва да бъде продължен, той/тя ще организира вземането на друга проба от Вашите кръвни клетки (левкофереза) и производственият процес ще бъде повторен (вижте информацията за левкофереза в точка 3). В клинични проучвания при около една четвърт от пациентите се налагат повече от 3 процедури за левкофереза, за да получат 3 инфузии с Provenge.

Деца и юноши

Provenge е предназначен за употреба само при възрастни мъже. Лекарството не трябва да се прилага при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Provenge

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, както и лекарства на билкова основа.

Provenge е предназначен за стимулиране на имунната Ви система, поради което може да не е подходящо да бъдете лекувани с Provenge, ако в момента приемате други лекарства, които могат да повлияят на способността на имунната Ви система да отговори на Provenge – напр. лекарства, потискащи имунитета, например такива, които се използват за лечение или предотвратяване на отхвърлянето на органи, или определени лекарства за лечение на ревматоиден артрит, множествена склероза, болест на Крон и улцерозен колит.

Ако се нуждаете от ваксинация, докато получавате Provenge, можете най-напред да обсъдите това с Вашия лекар.

Бременност, кърмене и фертилитет

Provenge е предназначен за употреба само при мъже. Ефектите на Provenge върху фертилитета при мъже все още не са установени.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се чувствате уморени, слаби или замаяни, или да имате главоболие или втрисане, след като Ви се приложи инфузията с Provenge. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини, докато се почувствате по-добре.

Provenge съдържа натрий и калий

Това лекарство съдържа:

- приблизително 800 mg натрий на инфузия. Да се вземе предвид при пациенти със сърдечни заболявания или такива на диета с контролиран прием на натрий.
- приблизително 45 mg калий на инфузия. Да се вземе предвид при пациенти с понижена бъбречна функция или на диета с контролиран прием на калий.

3. Как да Ви бъде приложен Provenge

Provenge може да се прилага само от лекар или медицинска сестра, които са обучени да използват това лекарство. Практическа информация за работата и приложението на Provenge за лекаря или медицинската сестра може да бъде намерена в края на тази листовка.

Тъй като Provenge е приготвен от собствените Ви кръвни клетки, клетките ще Ви бъдат взети около 3 дни преди всяка планирана инфузия. Тази процедура ще отнеме от 3 до 4 часа (вижте точката „Стъпки преди лечението с Provenge” по-долу). Кръвта Ви ще бъде изследвана преди вземането на кръвна проба (вижте точката „Изследвания” по-долу).

Стъпки преди лечението с Provenge

1. Първата стъпка в лечението Ви с Provenge е вземането на Ваши кръвни клетки за производството на лично Вашата инфузия с Provenge. Това включва процедура, наречена **левкофереза**, която се състои от извличане на белите кръвни клетки от кръвта Ви, обикновено от вените на ръцете Ви. За вземането на кръв от едната ръка, отделянето на белите кръвни клетки и връщане на остатъка от кръвта Ви, обикновено в другата ръка, се използва машина. Тази процедура обикновено отнема 3–4 часа. Процедурата ще трябва да Ви се приложи най-малко три пъти около 3 дни преди всеки от Вашите 3 курса на лечение с инфузия на Provenge.
2. Втората стъпка е да се изпратят взетите от Вас клетки в специален производствен център, където те се смесват с антиген, за да бъдат приготвени за инфузията Ви.

Изследвания

Преди или в деня, в който се вземат кръвните Ви клетки, от Вас ще бъде взета кръвна проба за изследване на пълната кръвна картина (ПКК). Това изследване ще определи дали имате достатъчно кръвни клетки, за да може процедурата за левкофереза да се извърши по безопасен начин. Освен това кръвта Ви ще бъде изследвана за конкретни вируси (например ХИВ-1, ХИВ-2, вирусите на хепатит В и хепатит С). Това изследване се изисква по закон и трябва да гарантира, че Вашите кръвни клетки може да бъдат обработвани безопасно от медицинските специалисти, ангажирани в лечението Ви. Може да се наложи да Ви бъдат направени допълнителни ПКК изследвания по време на лечението Ви в съответствие с местните или националните практики. Ако се нуждаете от повече информация относно изследването на кръвта Ви, моля, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Как се прилага Provenge и каква е продължителността на лечението

За да се намалят възможните реакции към Provenge, Вашият лекар може да Ви предложи да приемате парацетамол и антихистаминово лекарство около 30 минути преди Вашата инфузия.

Вашето лечение с Provenge ще Ви бъде приложено чрез система за капково вливане (инфузия) в една от вените Ви (интравенозно приложение).

Ще получите общо 3 инфузии с Provenge през интервал от приблизително 2 седмици.

Първата инфузия с Provenge ще Ви бъде приложена около 3 дни след вземането на клетки и ще продължи около 1 час (вижте и точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”). Ще бъдете наблюдавани преди и по време на инфузията. Ако инфузията Ви с Provenge трябва да бъде прекъсната по някаква причина, Вашият лекар няма да може да я включи повторно, ако лекарството е престояло на стайна температура повече от 3 часа.

След приключване на инфузията ще бъдете наблюдавани и проследявани в продължение на най-малко 30–60 минути, след което можете да се приберете вкъщи.

Вашето лечение ще включва най-малко 6 посещения в центъра и/или клиниката за вземане на клетки. Може да Ви се наложи да направите едно или повече допълнителни посещения за изследване на кръвта Ви преди процедурата за левкофереза (в зависимост от обичайната практика на клиниката, в която провеждате Вашето лечение), или кръвта Ви може да бъде изследвана по време на посещението Ви за провеждане на левкофереза:

- Посещение 1 – Вземане на кръвни клетки (левкофереза)
- Посещение 2 – Инфузия с Provenge
- Посещение 3 – Вземане на кръвни клетки (левкофереза)
- Посещение 4 – Инфузия с Provenge
- Посещение 5 – Вземане на кръвни клетки (левкофереза)
- Посещение 6 – Инфузия с Provenge

Вашият лекар ще Ви даде график за вземането на Вашите клетки и за посещенията за инфузия. Това ще бъде добавено към Вашата сигнална карта на пациента, която трябва да носите със себе си при всяко посещение.

Пропуснатото лечение

Много важно е да пристигате навреме за назначените Ви процедури. Ако пропуснете времето за процедурата, няма да може да Ви бъде приложена инфузията с Provenge, тъй като тя вече няма да е годна за използване. С Вашия лекар ще изработите нов график на посещенията за вземане на клетки и за инфузии.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции на Provenge

Както всички лекарства, Provenge може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани реакции са описани по-долу:

Нежелани реакции, свързани с инфузията

По време на инфузията или в рамките на 24 часа след нея може да се развият много чести симптоми като втрисане, висока температура, умора, чувство на слабост, главоболие, гадене, повръщане, мускулни болки и замаяност. Честите симптоми включват епизод на примаяване, синкаво оцветяване на кожата, устните и/или нокътните легла поради ниски нива на кислород в кръвта, хрипове, високо или ниско кръвно налягане и затруднено дишане.

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете някой от тези симптоми, тъй като може да се наложи инфузията да бъде забавена или спряна. Възможно е да Ви бъдат прилагани и други лекарства при необходимост.

Ако изпитвате някоя от следните нежелани реакции **няколко дни след инфузията, незабавно се свържете с лекар:**

- задух, хрипове, замаяност, обрив или повишена температура.

Инфекция

Информирайте Вашия лекар след лечението с Provenge, ако получите някакви симптоми на инфекция, например треска или висока температура над 38 °C, втрисане, ускорен пулс, учестено дишане, замайване при изправяне, объркване или гадене/повръщане.

Инсулт

Свържете се незабавно с лекар, ако изпитате внезапна загуба на зрението на едното око, затруднено говорене, изтръпване или слабост, засягащи едната страна на тялото, тъй като всеки от тези симптоми може да е признак за инсулт.

Инфаркт

Свържете се незабавно с лекар, ако изпитвате гръдна болка, болка в лявата ръка и/или задух, тъй като всеки от тези симптоми може да е признак на инфаркт.

Другите свързани с Provenge нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- болка
- болезненост или болка в ставите (артралгия)
- мравучкане, изтръпване или необичайно усещане (парестезия) около устните, в устата или в ръцете и/или краката по време на процедурата за левкофереза
- мускулни спазми, болка в гърдите и ниско кръвно налягане по време на процедурата за левкофереза (причинена от лекарство (цитрат), използвано за предотвратяване на кръвосъсирването)

- анемия (намаляване на броя на червените кръвни клетки) поради процедурата за левкофереза.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- грипоподобно заболяване
- коремна болка
- треперене
- обрив, включително повдигнат сърбящ обрив (уртикария), или сърбеж
- прекомерно изпотяване
- бактерии в кръвта (бактериемия)
- намалено чувство за допир или усещане (хипестезия)
- колапс на един от гръбначните прешлени (притискане на гръбначния мозък)
- неправилен или ускорен сърдечен пулс
- инсулт
- временни симптоми на инсулт
- кръв в урината
- дискомфорт в гръдния кош
- намаляване на тромбоцитите в кръвта поради процедурата за левкофереза.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- тежка инфекция в кръвта (сепсис)
- тежка инфекция в кръвта от замърсен катетър (катетърен сепсис)
- инфекция от замърсен катетър (инфекция, свързана с катетъра)
- кожна инфекция в областта на въвеждането на системата за капкова инфузия
- сърдечен пристъп
- симптоми на инфаркт
- увеличаване на броя на вид бели кръвни клетки, наречени еозинофили
- реакция на мястото на инфузия (реакция в областта на кожата, където е въведена системата за капкова инфузия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Provenge

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност – дата и час, който е отбелязан върху изолирания контейнер и инфузионния сак.

Сакът да се съхранява в изолирания контейнер, за да се поддържа правилната температура на съхранение (2°C–8°C) до инфузията.

Контейнерът да не се съхранява в хладилник или замразява.

След изваждане от изолирания контейнер лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба не трябва да надвишава 3 часа на стайна температура (25°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тъй като това лекарство ще се прилага от квалифициран лекар или медицинска сестра, те са отговорни за правилното изхвърляне на продукта. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Provenge

Активното вещество са автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAP-GM-CSF (простатна кисела фосфатаза–гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор), включващи минимум 50×10^6 автоложни CD54⁺ клетки.

Другите съставки са: натриев хлорид, натриев лактат, калиев хлорид и калциев хлорид.

Как изглежда Provenge и какво съдържа опаковката

Provenge представлява леко мътна дисперсия с кремав до розов цвят и се доставя в пластмасов сак с 3 порта за вземане на проба.

Всеки сак с Provenge съдържа едно индивидуално инфузионно лекарство, а контейнерът ще бъде отворен само когато сте готови да Ви се приложи лечението. Вашият лекар или медицинска сестра ще потвърди, че Вашата самоличност (име и дата на раждане) съответства на данните върху контейнера с Provenge.

Притежател на разрешението за употреба

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Обединено кралство
Тел.: +4420 7554 2222
Факс: +4420 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

Производител

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Практическа информация за медицински специалисти за работа и приложение на инфузионната дисперсия с Provenge

Provenge трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак на простатата и в среда, в която трябва да се гарантира наличието на оборудване за реанимация.

Важно е да прочетете цялата информация за тази процедура преди приложението на Provenge.

Доза и курс на лечение

Един сак съдържа автоложни моноклеарни клетки от периферна кръв, активирани с PAMP-GM-CSF, включващ минимум 50×10^6 автоложни CD54⁺ клетки.

Препоръчителният курс на лечение е 3 дози с интервал от около 2 седмици между дозите. Всяка доза Provenge се предшества от стандартна процедура за левкофереза около 3 дни преди планираната дата на инфузията. Преди първата процедура за левкофереза трябва да се направи изследване на пълната кръвна картина (ПКК). Допълнителни ПКК изследвания може да се проведат в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за работа

Преди работа или прилагане на Provenge

- Provenge се доставя директно в медицинско заведение, където ще се извърши инфузията. Инфузионният сак е поставен в изолиран полиуретанов контейнер и е опакован в кутия за транспортиране. Изолираният контейнер и опаковките гел в него са предназначени за поддържане на подходящата температура за транспортиране и съхранение на Provenge до инфузията. Да не се облъчва.
- Външната кутия за транспортиране трябва да се отвори, за да се проверят етикетите на продукта и информацията за конкретния пациент, намиращи се в горната част на изолирания контейнер. Не изваждайте този изолиран контейнер от кутията за транспортиране и не отваряйте капака на изолирания контейнер, докато пациентът се приготви за инфузията.
- Provenge се приготвя от човешка кръв на конкретен пациент и не се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти. Материалът от левкоферезата на пациента се изследва за трансмисивни инфекциозни агенти в съответствие с приложимите местни изисквания. Въпреки това, тъй като Provenge е автоложен продукт, положителен резултат от изследване не изключва производството на продукта. Следователно Provenge може да носи риск от предаване на инфекциозни вируси (ХИВ 1 и 2, хепатит В и С) на медицинските специалисти, работещи с продукта. Медицинските специалисти също трябва да използват подходящи предпазни мерки при работа с материала от левкофереза или с Provenge.

Подготовка на инфузията

- Вземете мерки да гарантирате асептична работа при подготовката на инфузията.

Какво да се провери преди инфузията

- Трябва да се гарантира, че формулярът на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form), съдържащ идентификационни данни за пациента, срока на годност и състоянието на продукта при изпращане (одобрен за инфузия или отхвърлен), е получен от притежателя на разрешението за употреба.
- Трябва да се гарантира, че самоличността на пациента съвпада с основната уникална информация за пациента върху сака с Provenge и във формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form).
- След като пациентът е подготвен за инфузия и е получен формулярът на известието за изпращане на ОДОБРЕНИЯ краен продукт (Final Product Disposition Notification form), сакът с Provenge трябва да се извади от изолирания контейнер и да се провери за течове, външни повреди, чужди частици или бучки/сърсиреци.
- Съдържание на сака ще бъде леко мътно, с кремав до розов цвят. Смесете внимателно и ресуспендирайте съдържанието на сака, като проверявате за бучки и сърсиреци. Малките бучки от клетъчен материал трябва да се разбият с внимателно ръчно смесване.
- Ако сакът с Provenge тече, е повреден или в него останат частици или бучки след внимателно ръчно смесване, продуктът **не трябва да се използва**.

Приложение

- Инфузията трябва да започне преди изтичането на срока на годност – дата и час, указани във формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form) и върху етикета на сака. **Да не се започва инфузия на Provenge с изтекъл срок на годност.**
- Само един от двата spike порта трябва да бъде използван и да не се отваря преди прилагането, за да се избегне контаминиране.
- Provenge се влива за период от около 60 минути през игла с голям вътрешен диаметър, подходяща за трансфузия на червени кръвни клетки. Тази периферна система за доставяне се използва широко в клиничната практика за трансфузия на кръвни компоненти. **Да не се използва филтър за клетки за инфузията.** Необходимо е да се използва цялото съдържание на инфузионния сак.
- Ако инфузията на Provenge трябва да бъде прекъсната, тя не трябва да се възобновява, ако инфузионният сак е съхраняван на стайна температура (25 °C) в продължение на повече от 3 часа.

След инфузията

- След приключването на инфузията етикетът за конкретния пациент трябва да се отлепи от инфузионния сак и да се залепи в досието на пациента.
- Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ВАЖНО - Не извършвайте инфузия с Provenge, ако

- Не сте получили формуляра на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form).
- Формулярът на известието за изпращане на крайния продукт (Final Product Disposition Notification form) е означен като ОТХВЪРЛЕН.
- Датата и часът за срока на годност са изтекли.
- Основната уникална информация за пациента върху инфузионния сак не съвпада с данните на планирания пациент.
- Целостта на продукта е нарушена по какъвто и да е начин (инфузионният сак е повреден, тече или остават частици/бучки в сака след внимателно ръчно смесване).

Срок на годност и специални условия на съхранение

Срокът на годност на Provenge е 18 часа в изолирания контейнер, който се доставя на лечебното заведение, където ще бъде приложена инфузията. Сакът да се съхранява в изолирания контейнер, за да се поддържа правилната температура на съхранение (2°C–8°C) до инфузията. Контейнерът да не се съхранява в хладилник или замразява.

След изваждането от изолирания контейнер Provenge трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба не трябва да надвишава 3 часа на стайна температура (25 °C).

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.