

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Provenge infuzní disperze 50×10^6 buněk $CD54^+$ na 250 ml.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden vak obsahuje autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (kyselou prostatickou fosfatázou vázanou na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Obsahuje minimálně 50×10^6 autologních buněk $CD54^+$.

Buněčné složení a počet buněk v jedné dávce přípravku Provenge závisí na pacientově leukaferéze. Vedle buněk předkládajících antigen (APC) tak konečný přípravek obsahuje také T-lymfocyty, B-lymfocyty, NK buňky a další buňky.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 800 mg sodíku a 45 mg draslíku na jednu infuzi.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Disperze je mírně zakalená, smetanové až růžové barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Provenge je indikován k léčbě asymptomatického nebo minimálně symptomatického kastracně rezistentního metastazujícího karcinomu prostaty (bez viscerálních metastáz) u dospělých mužů, u nichž zatím není klinicky indikována chemoterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Provenge musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty, a v prostředí, kde je zajištěna dostupnost vybavení pro případnou resuscitaci.

Dávkování

Jedna dávka přípravku Provenge obsahuje minimálně 50×10^6 autologních buněk $CD54^+$ aktivovaných antigenem PAP-GM-CSF, suspendovaných ve 250 ml Ringerova laktátového injekčního roztoku, v uzavřeném polyolefinovém vaku určeném pro konkrétního pacienta.

Doporučená léčba zahrnuje podání tří dávek po sobě v odstupu přibližně 2 týdnů. Přibližně tři dny před každou dávkou přípravku Provenge musí být provedena standardní leukaferéza. Před první leukaferézou je třeba stanovit kompletní krevní obraz, který by měl být v referenčních rozmezích platných v daném zdravotnickém zařízení. Místní předpisy mohou požadovat provedení dalších krevních rozborů se stanovením kompletního krevního obrazu.

Nebude-li možné pacientovi z nějakého důvodu naplánovanou infuzi přípravku Provenge podat, pacient bude muset podstoupit další leukaferézu, aby mohla léčba pokračovat. Na tuto možnost musejí být pacienti upozorněni ještě před zahájením léčby. V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo u 25,4 % pacientů léčených přípravkem Provenge nutné provést leukaferézu víc než třikrát, aby jim mohly být podány tři infuze. Podle zkušeností získaných po registraci přípravku od víc než 5 000 pacientů k tomu dochází přibližně v 19 % případů (viz bod 4.4). V kontrolovaných klinických hodnoceních byly dávky podávány v rozpětí od 1 do 15 týdnů (viz bod 5.1).

Premedikace

V klinických hodnoceních byly často pozorovány akutní reakce na infuzi jako zimnice, únava, horečka, nevolnost nebo bolest kloubů. Ke zmírnění těchto reakcí byla pacientům v klinických hodnoceních podávána před infuzí premedikace spočívající v paracetamolu a nějakém antihistaminiku.

K omezení možných akutních reakcí na infuzi jako zimnice nebo horečky na minimum se doporučuje podávat pacientům přibližně 30 minut před podáním přípravku Provenge jako premedikaci perorálně paracetamol a nějaké antihistaminikum. Dávky paracetamolu a antihistaminika se řídí místní praxí.

Před podáním premedikace je nezbytné zvážit pacientův stav a možné kontraindikace/interakce.

Úpravy dávky

Dojde-li k nějaké akutní reakci na infuzi, může být infuze podle závažnosti reakce přerušena nebo zpomalena. Podle potřeby je nutné zahájit vhodnou léčbu, např. podání paracetamolu, intravenózních blokátorů H1 a/nebo H2 nebo nízké dávky intravenózního pethidinu.

V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo třeba 23,8 % pacientů léčených přípravkem Provenge podat v den infuze opioidy (jednu dávku pethidinu) kvůli reakcím na infuzi (viz body 4.4 a 4.8).

Bude-li nutné infuzi přípravku Provenge přerušit, nebude možné v ní pokračovat, jestliže bude infuzní vak ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu delší než tři hodiny (viz bod 6.3).

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších osob není nutné dávku nijak upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Provenge nebyl testován u pacientů s poruchou funkce jater. Těmto pacientům proto nelze doporučit žádnou konkrétní dávku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo hyperkalémií a/nebo dodržující dietu s regulovaným příjmem draslíku

Přípravek Provenge nebyl testován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Je-li infuze podávána pacientům se zhoršenou funkcí ledvin nebo pacientům dodržujícím dietu s regulovaným obsahem draslíku, je nutné zohlednit obsah draslíku v infuzi. Před podáním přípravku Provenge je nutné nejprve zvládnout případnou hyperkalémii (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Provenge u pediatrické populace dětí a dospívajících mladších 18 let v indikaci asymptomatického nebo minimálně symptomatického kastrace

rezistentního metastazujícího karcinomu prostaty (bez viscerálních metastáz), u nichž zatím nebyla klinicky indikována chemoterapie.

Způsob podání

Přípravek Provenge je určen výhradně k autolognímu podání prostřednictvím intravenózní infuze.

Intravenózní infuze přípravku Provenge by měla trvat přibližně 60 minut. Podání musí být kompletní obsah infuzního vaku, buněčný filtr nesmí být použit. Minimálně 30 minut před podáním a znovu 30 minut po podání každé infuze je třeba změřit hodnoty pacientových základních životních funkcí. Po každé infuzi musí pacient zůstat na pozorování aspoň 30 minut. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rizikem ischemické choroby srdeční by měl lékař zvážit pozorování po dobu minimálně 60 minut po každé infuzi a měření hodnot základních životních funkcí 30 minut a 60 minut po každé infuzi.

Bude-li nutné infuzi přípravku Provenge přerušit, nebude možné v ní pokračovat, jestliže bude infuzní vak ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu delší než tři hodiny.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Provenge není testován na přenosná infekční onemocnění, a proto s ním může být spojeno riziko přenosu infekčního onemocnění na zdravotnické pracovníky, kteří s ním zacházejí. Při zacházení s přípravkem Provenge je proto třeba přijmout vhodná preventivní opatření (viz bod 4.4).

Před infuzí je nutné získat od držitele rozhodnutí o registraci souhlas s použitím konečného přípravku a přípravek nesmí být po datu expirace (viz bod 6.6).

Dále je nezbytné ještě před infuzí ověřit pacientovu totožnost a zkontrolovat, zda se shoduje s pacientovými podstatnými jedinečnými údaji uvedenými na vaku s přípravkem Provenge a s údaji v souhlasu s použitím konečného přípravku.

Vak je třeba vyjmout z izolovaného polyuretanového obalu a zkontrolovat, zda z něj neuniká obsah, není z vnější strany poškozený a neobsahuje nějaké cizí částice nebo shluky či sraženiny.

Obsah vaku je mírně zakalený, krémové až růžové barvy. Jemným promícháním obnovte suspenzi a zkontrolujte, zda nejsou ve vaku nějaké částčky, shluky nebo sraženiny. Drobné shluky buněčného materiálu by se měly při jemném ručním promíchávání rozptýlit.

Jestliže z vaku během zacházení uniká obsah nebo v něm zůstanou nějaké částčky nebo shluky, infuzi nepodávejte.

Podrobné pokyny k přípravě přípravku Provenge a zacházení s ním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Provenge je určen výhradně k autolognímu podání a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Dále je nezbytné ještě před infuzí ověřit pacientovu totožnost a zkontrolovat, zda se shoduje s pacientovými podstatnými jedinečnými údaji uvedenými na vaku s přípravkem a s údaji v souhlasu s použitím konečného přípravku (viz body 4.2 a 6.6).

Akutní reakce na infuzi

U pacientů léčených přípravkem Provenge byly pozorovány akutní reakce na infuzi. Akutní reakce na infuzi (pozorované v průběhu jednoho dne po podání infuze) zahrnovaly mj. horečku, zimnici, dýchací potíže (dušnost, hypoxii a bronchospasmus), nevolnost, zvracení, únavu, vysoký krevní tlak a

tachykardii. Dojde-li k nějaké akutní reakci na infuzi, může být podle závažnosti snížena rychlost infuze nebo může být infuze přerušena úplně. Podle potřeby je nutné zahájit vhodnou léčbu.

V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo třeba 23,8 % pacientů léčených přípravkem Provenge podat v den infuze opioidy (jednu dávku pethidinu) kvůli reakcím na infuzi (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů se srdečními nebo plicními chorobami je nutné bedlivé pozorování (viz bod 4.8).

Infekce

Z kontrolovaných klinických hodnocení byli vyřazeni pacienti s pozitivními výsledky sérologických testů na virus lidské imunodeficiency [HIV] typu 1 a 2, lidský T-buněčný lymfotropní virus [HTLV] typu 1, hepatitidu B a hepatitidu C. Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

U pacientů s aktivní systémovou infekcí je třeba s podáním přípravku Provenge počkat, dokud infekce neodezní. U pacientů léčených přípravkem Provenge byly zaznamenány závažné infekce včetně sepse. Některé případy závažné infekce a sepse souvisely s použitím centrálního žilního katétru. Ke snížení rizika infekce je proto třeba o zavedení centrálního žilního katétru uvažovat pouze u pacientů se špatným přístupem do periferních žil. U těchto pacientů je třeba bedlivě sledovat známky a příznaky případné infekce.

Embolické a trombotické příhody

Opatrnost je na místě při podávání přípravku Provenge pacientům, kteří trpí nebo v minulosti trpěli nějakou embolickou či trombotickou poruchou.

Cerebrovaskulární onemocnění

V kontrolovaných klinických hodnoceních byly cerebrovaskulární příhody (krvácivé a ischemické cévní příhody) zaznamenány u 3,5 % pacientů ve skupině s přípravkem Provenge. V kontrolní skupině to bylo u 2,6 %. Není jisté, nakolik je toto zjištění klinicky významné.

Kardiovaskulární onemocnění

V kontrolovaných klinických hodnoceních byl infarkt myokardu u 0,8 % pacientů ve skupině, která dostávala přípravek Provenge, a u 0,3 % pacientů v kontrolní skupině. Není jisté, nakolik je toto zjištění klinicky významné.

Pacienti s oslabenou obranyschopností organismu

Opatrnost je na místě také při podávání přípravku Provenge pacientům s oslabenou obranyschopností organismu obecně, včetně pacientů podstupujících systémovou imunosupresivní léčbu. U těchto pacientů je třeba vždy nejprve pečlivě zvážit individuální poměr možných rizik a přínosů léčby. Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

Mikrobiologické testy

Přípravek Provenge je uvolňován pro infuzní podání na základě výsledků několika testů mikrobiální kontaminace a sterility: stanovení mikrobiální kontaminace na základě Gramova barvení, obsahu endotoxinů a sterility během zpracování s dvoudenní inkubací k vyloučení přítomnosti rostoucích mikrobů. V době podání infuze nebudou k dispozici výsledky závěrečných testů sterility (po sedmidenní inkubaci). Jestliže výsledky testu sterility potvrdí mikrobiální kontaminaci až po schválení přípravku Provenge k infuzi, bude o tom držitel rozhodnutí o registraci informovat ošetřujícího lékaře a případně ho požádá o další informace, aby mohl zjistit zdroj kontaminace. Lékař pak bude pacienta sledovat a případně léčit, bude-li to nezbytné.

Preventivní opatření při zacházení s přípravkem k zamezení možné infekce

Přípravek Provenge je připravován z lidské krve konkrétního pacienta a není testován na přítomnost původců přenosných infekcí. Materiál získaný od pacienta při leukaferéze je testován na přítomnost původců přenosných infekcí v souladu s požadavky platnými v členských státech. Protože je ale přípravek Provenge autologní, není případný pozitivní výsledek testu překážkou pro jeho výrobu. Materiál získaný od pacienta při leukaferéze i samotný přípravek Provenge proto mohou pro zdravotnické pracovníky, kteří s nimi zacházejí, představovat riziko přenosu infekčních virů (HIV 1 a

2 a viru hepatitidy B a C). Při zacházení s materiálem získaným při leukaferéze i se samotným přípravkem Provenge jsou proto zdravotničtí pracovníci povinni přijmout vhodná preventivní opatření.

Existuje také malá pravděpodobnost/malé riziko přenosu infekčních virů na pacienta, pokud není osobou, pro niž je přípravek určen. Je proto důležité přesně dodržovat postupy pro zacházení s přípravkem a jeho podávání (viz bod 6.6). Po dokončení každé infuze přípravku Provenge důrazně doporučujeme odstranit z infuzního vaku štítek s údaji o daném pacientovi, na němž je uvedeno pacientovo jméno, název přípravku a číslo šarže přípravku v rámci identifikačního řetězce (COI), a vlepit ho do pacientovy složky, aby se zachovalo propojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Případy, kdy infuzi přípravku Provenge není možné podat

V některých případech se může stát, že pacient nebude moci dostat naplánovanou infuzi přípravku Provenge. Může to být kvůli nesplnění kritérií pro uvolnění přípravku během výroby nebo překročení doby expirace, nebo pokud se pacient nemůže dostavit na infuzi v dohodnutém termínu. V těchto případech se může stát, že bude muset pacient podstoupit další leukaferézu, aby mohla léčba pokračovat. Podle doporučení by měla být minimální doba mezi leukaferézami aspoň dva týdny. V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo u 25,4 % pacientů léčených přípravkem Provenge nutné provést leukaferézu víc než třikrát, aby jim mohly být podány tři infuze. Podle zkušeností získaných po registraci přípravku od víc než 5 000 pacientů k tomu dochází přibližně v 19 % případů (viz bod 4.2).

Imunizace

Rizika a přínosy očkování pacientů během léčby přípravkem Provenge nebyly zkoumány. Očkování živou oslabenou nebo inaktivovanou očkovací látkou během podávání přípravku Provenge je proto třeba důkladně zvážit.

Informační materiály

Lékaři, kteří budou chtít předepisovat přípravek Provenge, se musejí nejprve seznámit s informačními materiály a podepsat formulář potvrzující, že prošli školením. Informační materiály včetně příbalové informace a průkaz pacienta pro naléhavé případy musejí lékaři předat také svým pacientům.

Obsah sodíku a draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 800 mg sodíku v jedné infuzi. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku. Přípravek obsahuje také přibližně 45 mg draslíku v jedné infuzi. To je třeba vzít v úvahu u pacientů se zhoršenou ledvinovou funkcí nebo u pacientů s dietou s nízkým obsahem draslíku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo hyperkalémií

Je-li infuze podávána pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s poruchou funkce ledvin, je nutné zohlednit obsah sodíku a draslíku v infuzi. Před podáním přípravku Provenge je nutné nejprve zvládnout případnou hyperkalémii (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Provenge.

Přípravek Provenge je určen ke stimulování imunitního systému. Z kontrolovaných klinických hodnocení byli vyřazeni pacienti s oslabeným imunitním systémem a pacienti podstupující imunosupresivní léčbu. Souběžné podávání imunosupresiv (např. systémových kortikosteroidů) může měnit jeho účinnost a/nebo bezpečnost. Proto by imunosupresiva (např. systémové kortikosteroidy) neměla být během léčby přípravkem Provenge podávána. Je třeba důkladně posoudit pacientův zdravotní stav a rozhodnout, zda je z lékařského hlediska vhodné dávky imunosupresiv před zahájením léčby přípravkem Provenge přestat podávat (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Provenge není určen k podávání ženám.

Kojení

Přípravek Provenge není určen k podávání ženám.

Fertilita

Účinek na mužskou fertilitu není znám.

Běžné studie reprodukční a vývojové toxicity nejsou považovány za relevantní vzhledem k povaze a zamýšlenému klinickému používání tohoto přípravku pro autologní buněčnou terapii.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Provenge má středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může vyvolávat únavu, závrať, mdloby, zimnici a bolest hlavy. Pacienti by proto měli být poučeni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, jestliže se u nich po infuzi projeví některý z těchto příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku Provenge vychází z údajů od 601 pacientů s karcinomem prostaty, kteří se účastnili čtyř randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení (tří zaměřených na kastračně rezistentní metastazující karcinom prostaty a jednoho na karcinom prostaty závislý na androgenech) a z údajů získaných v rámci postmarketingového sledování.

K závažným nežádoucím účinkům patří akutní reakce na infuzi, katéetrová sepe, stafylokoková bakteriémie, infarkt myokardu a mozkové cévní příhody.

K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům patří zimnice, únava, horečka, nevolnost, bolest kloubů, bolest hlavy a zvracení.

V hlavním randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení (D9902B, IMPACT, viz bod 5.1) bylo kvůli nežádoucím účinkům nutné podávání přípravku Provenge ukončit u 1,5 % pacientů. U některých z nich se rozvinula infekce, například i sepe. U několika pacientů došlo k infekci způsobené kontaminovaným přípravkem. Několik málo těchto pacientů muselo v důsledku toho léčbu ukončit.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tento přehled nežádoucích účinků vychází ze zkušeností z klinických hodnocení a postmarketingových zkušeností. Nežádoucí účinky jsou v něm uvedeny podle systémové třídy orgánu a četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině podle četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických hodnoceních a během postmarketingového sledování

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Bakteriémie
	Méně časté	Katérová sepse Infekce související se zavedeným katétre Infekce v místě zavedení katétru Sepse
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie*
	Časté	Trombocytopenie*
	Méně časté	Eozinofilie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať Parestezie* Orální parestezie* Bolest hlavy
	Časté	Cévní mozková příhoda Tranzitorní ischemická ataka Třes Hypestezie Míšní komprese Mdloby
	Méně časté	Mozkový infarkt
Srdeční poruchy	Časté	Fibrilace síní
	Méně časté	Infarkt myokardu Ischémie myokardu
Cévní poruchy	Časté	Vysoký krevní tlak Nízký krevní tlak
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Hypoxie Sípota Dušnost
	Méně časté	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení Nevolnost
	Časté	Bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka Nadměrné pocení Svědění Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest kloubů Svalová bolest
	Časté	Svalové křeče*
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zimnice Únava Horečka Bolest Celková tělesná slabost
	Časté	Příznaky podobné chřipce Nepříjemný pocit na hrudi
	Méně časté	Reakce v místě infuze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté	Citrátová toxicita*

* Primárně spojené s leukaferézou

Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní reakce na infuzi

V kontrolovaných klinických hodnoceních se akutní reakce na infuzi projevila u 71,2 % pacientů ve skupině, která dostávala přípravek Provenge. Nejčastější reakcí (≥ 20 %) byla zimnice, horečka a únava. U 95,1 % pacientů, u nichž došlo k akutní reakci na infuzi, se jednalo o mírnou až středně závažnou příhodu. Horečka a zimnice odezněly obvykle (v 71,9 %, resp. v 89,0 % případů) do dvou dnů.

Závažné akutní reakce na infuzi (3. stupně) byly v kontrolovaných klinických hodnoceních zaznamenány u 3,5 % pacientů ve skupině, která užívala přípravek Provenge. Jednalo se o zimnici, horečku, únavu, celkovou tělesnou slabost, dušnost, hypoxii, bronchospasmus, závrať, bolest hlavy, vysoký krevní tlak, svalovou bolest, nevolnost a zvracení. Výskyt závažných reakcí byl větší po druhé infuzi (2,1 % oproti 0,8 % po první infuzi), po třetí infuzi se ale snížil na 1,3 %. Někteří pacienti (1,2 %) ve skupině, která dostávala přípravek Provenge, museli být kvůli zvládnutí akutních reakcí na infuzi během jednoho dne po podání infuze hospitalizováni. U pacientů ve skupině, která dostávala přípravek Provenge, nebyly zaznamenány žádné akutní reakce na infuzi 4. nebo 5. stupně.

V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo třeba 23,8 % pacientů ve skupině užívající přípravek Provenge podat v den infuze kvůli reakcím na infuzi opioidy (jednu dávku pethidinu). V kontrolní skupině se to týkalo 2,4 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

Závažné akutní reakce na infuzi, např. nízký krevní tlak nebo mdloby, byly zaznamenány během postmarketingového sledování. Některé případy si vyžádaly hospitalizaci.

Pacienti by proto měli být poučeni, že se mohou reakce projevit až později, a požádání, aby se v případě příznaků dušnosti, bronchospasmu, závratě, vyrážky nebo horečky obrátili na svého lékaře.

Infekce

V kontrolovaných klinických hodnoceních se infekce vyskytla u 27,5 % pacientů ve skupině, která dostávala přípravek Provenge, a u 27,7 % pacientů v kontrolní skupině. Případy závažné infekce byly zaznamenány u 4,7 % pacientů ve skupině, která dostávala přípravek Provenge, a u 4,0 % pacientů v kontrolní skupině. Nejčastější závažnou infekcí ve skupině pacientů, kteří dostávali přípravek Provenge, byla katérová seps (0,7 %), stafylokoková bakteriémie (0,7 %), seps (0,7 %), stafylokoková seps (0,5 %) a zánět plic (0,5 %).

V průběhu postmarketingového sledování bylo zaznamenáno několik případů závažné infekce, např. infekce a seps způsobené zavedeným zdravotnickým prostředkem, zánět plic, seps, bakteriémie nebo infekce močových cest.

Nežádoucí účinky související s leukaferézou

Přibližně tři dny před každou dávkou přípravku Provenge musí být provedena standardní leukaferéza. Při leukaferéze je jako antikoagulant obvykle podáván citrát, který může vyvolat hypokalcémii. K nejčastějším nežádoucím účinkům, které byly v kontrolovaných klinických hodnoceních pozorovány v průběhu maximálně jednoho dne po leukaferéze, patřila citrátová toxicita (14,6 %), orální parestezie (12,0 %) a parestezie (11,1 %). Další časté nežádoucí účinky, které byly v kontrolovaných klinických hodnoceních pozorovány v průběhu maximálně jednoho dne po leukaferéze, byly únava (5,5 %), svalové křeče (4,0 %), zimnice (3,0 %), závrať (2,8 %) a anémie (2,8 %). Během sledování po registraci přípravku bylo spontánně hlášeno také několik případů trombocytopenie, které časově souvisely s leukaferézou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Jedna infuze přípravku Provenge obsahuje maximální počet buněk, které lze získat z jedné leukaferézy. Počet buněk v přípravku Provenge nepřevyšuje počet buněk získaných při leukaferéze. Není znám žádný případ předávkování jednou infuzí ani během celého cyklu léčby přípravkem Provenge.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia; jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX17.

Mechanismus účinku

Přípravek Provenge je autologní buněčná imunoterapie určená k vyvolání imunitní odpovědi cílené na kyselou prostatickou fosfatázu (PAP). Expresi tohoto antigenu vykazuje většina karcinomů prostaty. Mononukleární buňky získávané z pacientovy periferní krve jsou kultivovány s fúzním proteinem PAP-GM-CSF, který je tvořen antigenem PAP vázaným na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), jenž funguje jako aktivátor imunitních buněk. Během kultivace *ex vivo* s fúzním proteinem PAP-GM-CSF zpracovávají aktivované buňky předkládající antigen (APC) rekombinantní cílový antigen a přetvářejí jej na peptidy, které pak předkládají T-lymfocytům. Charakteristika přípravku potvrzuje, že se během léčby vytvářejí T-lymfocyty specifické pro PAP a fúzní protein PAP-GM-CSF, které jsou pak po léčbě přípravkem Provenge nacházeny v periferní krvi pacientů.

Farmakodynamické účinky

V rámci uvolňování šarží je u každého přípravku zkoumána aktivace buněk předkládajících antigen (APC) prostřednictvím zvýšené povrchové exprese molekul CD54 po kultivaci s fúzním proteinem PAP-GM-CSF. Molekuly CD54 jsou adhezí a kostimulační molekuly, které jsou nezbytné pro vytváření imunologické synapse mezi buňkou předkládající antigen a T-lymfocytem. Míra zvýšení počtu (upregulace) molekul CD54 souvisí s celkovým přežíváním v randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních přípravku Provenge u pacientů s kastrálně rezistentním metastazujícím karcinomem prostaty. V klinickém hodnocení D9902B (IMPACT) byla u 237 pacientů z celkových 512 randomizovaných pacientů zkoumána na začátku léčby a v 6., 14. a 26. týdnu humorální a buněčná imunitní odpověď (proliferace T-lymfocytů a gama interferon (γ IFN) metodou ELISPOT) na cílové antigeny. Odpověď v podobě tvorby protilátek (IgM a IgG) proti antigenům PAP-GM-CSF i PAP byla u pacientů ve skupině užívající přípravek Provenge pozorována během kontrolního období po léčbě. Odpověď v podobě proliferace T-lymfocytů a tvorby γ IFN (metodou ELISPOT) proti antigenům PAP a PAP-GM-CSF byla během kontrolního období po léčbě pozorována u buněk odebraných z periferní krve pacientů ve skupině užívající Provenge, avšak nikoli v kontrolních skupinách. Ve skupině pacientů, kteří dostávali přípravek Provenge, byla zjištěna souvislost mezi buněčnou nebo protilátkovou odpovědí na antigen PAP nebo PAP-GM-CSF a prodlouženým přežíváním. Neutralizační protilátková odpověď proti GM-CSF byla pouze dočasná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Provenge u pacientů s asymptomatickým nebo minimálně symptomatickým kastrálně rezistentním metastazujícím karcinomem prostaty byla posuzována ve třech podobných randomizovaných dvojitě zaslepených kontrolovaných multicentrických klinických hodnoceních fáze III: D9902B (IMPACT), D9901 a D9902A. Zařazení do nich byli pacienti, u nichž selhala chirurgická nebo farmakologická kastrace (podáním agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon [LHRH] nebo antagonisty hormonu uvolňujícího gonadotropiny [GnRh]) a u nichž byly zjištěny metastázy v měkkých tkáních a/nebo v kostech. Pacienti nemuseli užívat opioidní analgetika ke zvládnání bolesti a většina z nich do té doby nepodstoupila chemoterapii.

Po randomizaci podstoupili pacienti z obou skupin léčby tři leukaferézy po sobě (v odstupu přibližně dvou týdnů, v rozmezí jednoho až patnácti týdnů po randomizaci). Přibližně tři dny po každé leukaferéze následovala infuze přípravku Provenge nebo kontrolního přípravku. Jako kontrolní přípravek byly použity neaktivované autologní mononukleární buňky z periferní krve. Po progresi onemocnění začali pacienti podstupovat další protinádorovou léčbu podle uvážení svého ošetřujícího lékaře. Pacienti z kontrolní skupiny mohli přejít do otevřeného klinického hodnocení a podstupovat v něm experimentální autologní buněčnou léčbu získávanou z buněk, které byly kryoprezervovány při výrobě kontrolního přípravku.

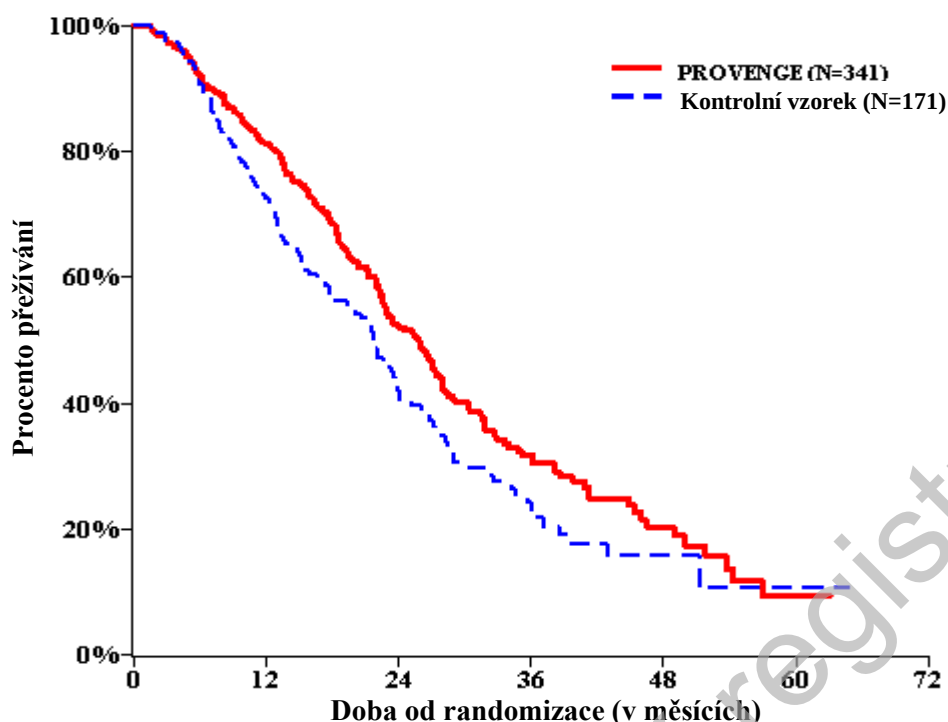
Klinické hodnocení IMPACT

Studie IMPACT bylo randomizované dvojité zaslepené kontrolované multicentrické klinické hodnocení, jehož se účastnili pacienti s asymptomatickým nebo minimálně symptomatickým kastroresistentním metastazujícím karcinomem prostaty. Podmínku pro účast splnili pacienti, kteří měli metastázy v měkkých tkáních a/nebo kostech s průkazem progresu onemocnění i přes chirurgickou nebo farmakologickou kastraci v době zařazování do klinického hodnocení nebo někdy v minulosti na základě zvyšující se hladiny specifického antigenu prostaty (PSA) a/nebo zasažením kostí nebo měkkých tkání a stavu výkonnosti 0 nebo 1 podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG). Vylučovacími podmínkami byly viscerální metastázy (v játrech, plicích nebo mozku), maligní výpotky v pohrudniční dutině nebo maligní ascites, patologické fraktury dlouhých kostí, hrozící patologická fraktura dlouhé kosti (eroze na kortexu dlouhých kostí podle rentgenového snímku > 50 %), komprese míchy, středně závažná až závažná bolest vyvolávaná karcinomem prostaty a užívání narkotik k tlumení bolesti vyvolávané nádorovým onemocněním a chemoterapie podstoupená v posledních třech měsících před randomizací. Hlavní cílový parametr bylo celkové přežívání. Vedlejší cílové parametry byly doba do objektivní progresu onemocnění, doba do klinické progresu a doba do zdvojnásobení hladiny PSA (PSADT).

Celkem bylo randomizováno 512 pacientů, kteří byli v poměru 2 ku 1 rozděleni do dvou skupin. V jedné (n = 341) dostávali přípravek Provenge, ve druhé (n = 171) kontrolní přípravek. Medián věku byl 71 let, 90 % pacientů byli běloši, všichni pacienti měli očekávanou dobu přežití minimálně šest měsíců. Celkem 35 % pacientů podstoupilo radikální prostatektomii, 54 % podstoupilo lokální radioterapii a 82 % kombinovanou androgenní blokádu. U všech pacientů byla zjištěna výchozí hodnota testosteronu nižší než 50 ng/ml. Celkem 48 % pacientů užívalo bisfosfonáty a 18 % jich v minulosti podstoupilo chemoterapii, mj. docetaxel. Stav výkonnosti 0 podle ECOG byl zjištěn u 82 % pacientů. 75 % pacientů mělo Gleasonovo skóre ≤ 7, 44 % pacientů trpělo postižením kostí a měkkých tkání, 48 % trpělo postižením pouze kostí, 7 % trpělo postižením pouze měkkých tkání a 43 % pacientů mělo víc než deset kostních metastáz.

U pacientů, kteří dostávali přípravek Provenge, bylo zjištěno statisticky významné prodloužení celkového přežívání. Riziko úmrtí se u nich ve srovnání s kontrolní skupinou snížilo o 22,5 % (viz tabulka 2 a obr. 1). Z pacientů v kontrolním ramenu jich bylo 64 % převedeno na experimentální autologní buněčnou imunoterapii vyráběnou z buněk, které byly kryoprezervovány při výrobě kontrolního přípravku. Zařazování do následné autologní buněčné imunoterapie už probíhalo bez randomizace.

Obr. 1 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežívání, klinické hodnocení IMPACT



Z retrospektivní analýzy dílčího souboru pacientů vyplývá, že léčba přípravkem Provenge je účinnější u pacientů s výchozí hodnotou PSA < 22,1 ng/ml [poměr rizik = 0,521 (95% interval spolehlivosti: 0,309; 0,879)]. U pacientů s výchozí hodnotou PSA > 22,1 až 50,1 ng/ml [poměr rizik = 0,685 (95% interval spolehlivosti: 0,431; 1,088)] a u pacientů s výchozí hodnotou PSA > 50,1 až 134,1 ng/ml [poměr rizik = 0,819 (95% interval spolehlivosti: 0,532; 1,262)] byla zaznamenána střední účinnost. Menší léčebný účinek byl pozorován u pacientů s výchozí hodnotou PSA > 134,1 ng/ml [poměr rizik = 0,853 (95% interval spolehlivosti: 0,554; 1,315)].

Analýzy doby do objektivní progresy onemocnění, doby do klinické progresy a doby do zdvojnásobení hladiny PSA (PSADT) nesplnily podmínky statistické významnosti.

Podpůrné studie

Klinické hodnocení D9901 bylo randomizované dvojité zaslepené kontrolované multicentrické klinické hodnocení, do něhož byli zařazeni pacienti s kastrálně rezistentním metastazujícím karcinomem prostaty bez bolestí vyvolávaných nádorovým onemocněním. Hlavní cílový parametr byla doba do progresy onemocnění. Zjištěné rozdíly však nesplnily podmínku statistické významnosti. Celkové přežívání nebylo cílovým parametrem klinického hodnocení, avšak bylo předmětem předem specifikované analýzy. U pacientů léčených přípravkem Provenge byla zjištěna výhoda delšího přežívání ve srovnání s kontrolní skupinou.

Třetí klinické hodnocení D9902A s podobným uspořádáním jako klinické hodnocení D9901 bylo na základě výsledků u doby do progresy onemocnění v klinickém hodnocení D9901 ukončeno ještě před dosažením plánovaného celkového počtu pacientů. Hlavní cílový parametr byla doba do progresy onemocnění, vedlejší cílový parametr bylo celkové přežívání. Ani jeden z cílových parametrů nesplnil podmínky statistické významnosti.

Shrnutí výsledků klinických hodnocení

V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky celkového přežívání zaznamenané v klinických hodnoceních IMPACT, D9901 a D9902A.

Tabulka 2 Souhrnné výsledky celkového přežívání (všichni pacienti prošli randomizací)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N = 341)	Kontrolní skupina (N = 171)	Provenge (N = 82)	Kontrolní skupina (N = 45)	Provenge (N = 65)	Kontrolní skupina (N = 33)
Celkové přežívání Medián, v měsících (IS 95 %)	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)
Poměr rizik (IS 95 %)	0,775 ^a (0,614; 0,979)		0,586 ^b (0,388; 0,884)		0,786 ^b (0,484; 1,278)	
Hodnota p	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
Přežívání 36 měsíců (v %)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21 %

^a Poměr rizik a hodnota p na základě Coxova modelu upraveného pro hodnoty PSA (ln) a LDH (ln) a se stratifikací podle užívání bisfosfonátů, počtu kostních metastáz a primárního Gleasonova skóre.

^b Poměr rizik na základě neupraveného Coxova modelu.

^c Hodnota p na základě log-rank testu.

Zkratky: IS = interval spolehlivosti

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Provenge u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Provenge je autologní buněčná terapie. S ohledem na jeho povahu jsou konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce v organismu, biotransformace a eliminace z organismu irelevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly prováděny žádné konvenční studie toxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu ani reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Natrium-laktát
Chlorid draselný
Chlorid vápenatý

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

V izolované nádobě

18 hodin.

Po vyjmutí z izolované nádoby

Léčivý přípravek musí být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, nesmí doba jeho uchovávání během podávání při pokojové teplotě (25 °C) překročit 3 hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Vak uchovávejte v izolovaném obalu, aby byla dodržena správná teplota skladování (2 až 8 °C) až do infuze.

Obal s vakem neuchovávejte v chladničce ani nezmrazujte.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

250 ml disperze ve vaku (v prodyšném třívrstevném polyolefinovém vaku se 3 odběrnými porty (2 porty k zavedení hrotu a 1 port s utěsněnou trubičkou)).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Provenge je určen výhradně k autolognímu použití. Před infuzí je proto třeba ověřit pacientovu totožnost a zkontrolovat, zda se shoduje s pacientovými podstatnými jedinečnými údaji uvedenými na infuzním vaku s přípravkem a s údaji v souhlasu s použitím konečného přípravku.

Přípravek Provenge není testován na přítomnost původců přenosných infekcí. Materiál získaný od pacienta při leukaferéze je testován na přítomnost původců přenosných infekcí v souladu s požadavky platnými v členských státech. Protože je ale přípravek Provenge autologní, není případný pozitivní výsledek testu překážkou pro jeho výrobu. S materiálem získaným od pacienta při leukaferéze i s přípravkem Provenge samotným proto může být spojeno riziko přenosu infekčního onemocnění na zdravotnické pracovníky, kteří s ním zacházejí. Při zacházení s materiálem získaným při leukaferéze i se samotným přípravkem Provenge jsou proto zdravotničtí pracovníci povinni přijmout vhodná preventivní opatření (viz bod 4.4).

Pokyny k zacházení s přípravkem:

Před zacházením s přípravkem Provenge nebo jeho podáním

- Přípravek Provenge je dodáván přímo do zdravotnického zařízení, v němž bude infuze podávána. Infuzní vak je vložen do izolovaného polyuretanového obalu a zabalen do přepravní krabice. Izolovaný obal a gelové vložky uvnitř obalu jsou určeny k udržování vhodné teploty přípravku Provenge během přepravy a skladování až do podání infuze. Neozářujte.
- Vnější přepravní obal je nutné otevřít a ověřit údaje o přípravku a pacientovy údaje uvedené na štítcích na horní straně izolovaného obalu. Až do okamžiku, kdy bude pacient připraven na podání infuze, nevyjímejte izolovaný obal z přepravního obalu ani neotvírejte víko izolovaného obalu.

Příprava infuze

Při přípravě infuze dodržujte zásady aseptického postupu.

Co je třeba ověřit ještě před infuzí

- Je nutné ověřit, zda byl od držitele rozhodnutí o registraci získán formulář se souhlasem s použitím konečného přípravku, který obsahuje pacientovy identifikační údaje, datum a čas expirace a údaj, jak s přípravkem naložit (schválen k infuzi, nebo odmítnut).

- Dále je nezbytné ověřit, zda se pacientova totožnost shoduje s pacientovými podstatnými jedinečnými údaji uvedenými na vaku s přípravkem Provenge a s údaji v souhlasu s použitím konečného přípravku.
- Jakmile je pacient připraven na infuzi a byl získán formulář se souhlasem s použitím konečného přípravku, je třeba vyjmout vak s přípravkem Provenge z izolovaného obalu, zkontrolovat ho, zda z něj neuniká obsah, není z vnější strany poškozený a neobsahuje nějaké cizí částice nebo shluky či sraženiny.
- Obsah vaku je mírně zakalený, krémové až růžové barvy. Jemným promícháním obnovte suspenzi a zkontrolujte, zda nejsou ve vaku nějaké shluky nebo sraženiny. Drobné shluky buněčného materiálu by se měly při jemném ručním promíchávání rozptýlit.
- Jestliže z vaku s přípravkem Provenge uniká suspenze, vak je poškozený nebo v něm i po jemném ručním promíchání zůstávají nějaké částičky či shluky, přípravek **nesmí být použit**.

Podání

- Infuze musí být zahájena před datem a časem expirace, které jsou uvedeny ve formuláři souhlasu s použitím konečného přípravku a na štítku na infuzním vaku. **Po uplynutí data a času expirace infuzi přípravku Provenge nezahajujte.**
- Používán smí být pouze jeden ze dvou portů k zavedení hrotů. Port navíc nesmí být otevřen před podáním přípravku, aby nedošlo ke kontaminaci.
- Přípravek Provenge se podává formou infuze po dobu přibližně 60 minut prostřednictvím jehly s širokým průměrem, která je vhodná pro transfuzi červených krvinek. V klinické praxi se tento systém pro periferní aplikaci používá k transfuzi krevních komponent běžně. **Nepoužívejte při infuzi buněčný filtr.** Podán musí být kompletní obsah infuzního vaku.
- Bude-li nutné infuzi přípravku Provenge přerušit, nebude možné v ní pokračovat, jestliže bude infuzní vak uložen při pokojové teplotě (25 °C) po dobu delší než tři hodiny.

Po infuzi

- Po dokončení infuze odstraňte z infuzního vaku štítek s pacientovými údaji a nalepte ho do pacientovy složky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
Londýn, NW1 1JD
Spojené království

Tel.: (0)20 7554 2222
Fax: (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/867/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky:

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do šesti měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Provenge na trh v jednotlivých členských zemích se držitel rozhodnutí o registraci zavazuje, že se s národním kontrolním úřadem dohodne na obsahu a formátu školicích materiálů. Držitel rozhodnutí o registraci se s národním kontrolním úřadem také dohodne, zda bude nutné provádět nejprve audit center provádějících aferézu a školení zdravotnických pracovníků v používání přípravku Provenge.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž lze očekávat, že budou přípravek Provenge předepisovat nebo používat, budou mít k dispozici:

1. Souhrn údajů o přípravku
2. Školící materiály pro zdravotnické pracovníky
3. Kontrolní seznamy k léčbě přípravkem Provenge
4. Seznamy pokynů ke správné péči o katétr pro aferézu
5. Návod, pokyny a vysvětlení pro pacienty
6. Průkazy pro pacienty, do nichž budou zapisovány domluvené termíny leukaferézy a infuze

Školící materiály pro zdravotníky budou obsahovat tyto základní dokumenty:

- Potvrzení o absolvování školení ve formátu dohodnutém s národním kontrolním úřadem
- Výběr pacientů pro léčbu přípravkem Provenge
- Zvláštní pokyny k zacházení s přípravkem Provenge a k jeho podávání
- Požadavky na identifikační řetězec
- Povinnost předávat pacientům návody a pokyny a vysvětlovat jim, k čemu slouží průkaz pacienta
- Existence registru pacientů v EU léčených na kastročně rezistentní metastazující karcinom prostaty, a jak do něj pacienty zařazovat.

Vzdělávací materiály pro pacienty a/nebo osoby, které o ně pečují, s vysvětlením:

- leukaferézy a
- léčby přípravkem Provenge.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Vytvořit a spravovat observační registr mužů v zemích EU s diagnózou kastročně rezistentního metastazujícího karcinomu prostaty, aby bylo možné po léčbě přípravkem Provenge vyhodnocovat celkové přežívání, riziko ischemických mozkových příhod nebo infarktu myokardu a další zjištěná nebo potenciální rizika (observační studie P13-1).	Předložení protokolu klinického hodnocení společně s první zprávou PSUR Předkládání průběžných dat s každou další zprávou PSUR Předložení závěrečné zprávy o klinickém hodnocení do 31. prosince 2018
Předložení dat z observačního registru v USA (PROCEED, studie P10-3)	Předkládání průběžných dat s každou další zprávou PSUR Předložení závěrečné zprávy o klinickém hodnocení do 30. září 2016
Předložení výsledků studie P-11, randomizovaného dvojitého zaslepeného klinického hodnocení porovnávajícího přípravek Provenge s placebem u pacientů s nemetastazujícím karcinomem prostaty, u nichž po radikální prostatektomii došlo ke zvýšení hladiny PSA	Předložení závěrečné zprávy o klinickém hodnocení do 31. prosince 2020
Provést studii P12-1 k určení charakteristických parametrů, podle nichž by bylo možné u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty předvídat pozitivní nález vzdálených metastáz při snímkování. Studie by měla stanovit souhrnný přehled výchozích parametrů, např. hladinu PSA a dobu do jejího zdvojnásobení, počet pacientů, u nichž dojde ke vzniku metastáz, následnou léčbu po	Předložení protokolu klinického hodnocení do měsíce po jeho registraci Předkládání aktuálních výsledků klinického hodnocení jednou ročně Předložení závěrečné zprávy o klinickém hodnocení do 31. prosince 2019

diagnostikování metastazujícího onemocnění a parametry účinnosti po následné léčbě, mj. progresi PSA, doba přežívání bez progresu PSA, dobu do zahájení léčby další linií a celkové přežívání.	
--	--

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

IZOLOVANÝ POLYURETANOVÝ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROVENGE infuzní disperze 50 x 10⁶ CD54⁺ buněk/250 ml.

Autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (kyselou prostatickou fosfatázou vázanou na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Obsahuje minimálně 50 x 10⁶ autologních buněk CD54⁺.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Natrium-laktát
Chlorid draselný
Chlorid vápenatý
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jemně promíchejte a obnovte ve vaku suspenzi.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní infuzi

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro autologní použití.

Neodstraňujte horní izolované víko a neotvírejte izolovaný obal, dokud nebudou splněny obě tyto podmínky:

- Dostali jste formulář s ověřením, že přípravek byl schválen k podání
- Pacient se dostavil do zdravotnického zařízení a je připraven na podání infuze

Infuzi nezačínáte, jestliže uplynulo datum a čas expirace, vak byl vystaven pokojové teplotě (25 °C) po dobu delší než 3 hodiny nebo jsou v něm i po jemném ručním promíchání viditelné nějaké částičky nebo shluky

8. POUŽITELNOST

Datum expirace {DD. měsíc RRRR}, čas expirace {hh:mm}, časové pásmo

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Vak uchovávejte v izolovaném obalu, aby byla dodržena správná teplota skladování (2 až 8 °C) až do infuze.

Obal s vakem chraňte před chladem a mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
Londýn, NW1 1JD
Spojené království

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/867/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Šarže/COI { číslo šarže/identifikační řetězec }

Křestní jméno, druhé křestní jméno, příjmení { pacientovo jméno }

Datum narození { pacientovo datum narození }

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INFUZNÍ VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROVENGE infuzní disperze 50 x 10⁶ CD54⁺ buněk/250 ml.

Autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (kyselou prostatickou fosfatázou vázanou na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Obsahuje minimálně 50 x 10⁶ buněk CD54⁺.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný
Natrium-laktát
Chlorid draselný
Chlorid vápenatý
Další údaje viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jemně promíchejte a obnovte ve vaku suspenzi.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní infuzi.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro autologní použití.
Infuzi nezačínajte, jestliže uplynulo datum a čas expirace, vak byl vystaven pokojové teplotě (25°C) po dobu delší než 3 hodiny nebo jsou v něm i po jemném ručním promíchání viditelné nějaké částičky nebo shluky.

8. POUŽITELNOST

Datum expirace {DD. měsíc RRRR}, čas expirace {hh:mm}, časové pásmo

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Vak uchovávejte v izolovaném obalu, aby byla dodržena správná teplota skladování (2 až 8 °C) až do infuze.

Obal s vakem chraňte před chladem a mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
Londýn, NW1 1JD
Spojené království

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Šarže/COI {číslo šarže/identifikační řetězec}

Křestní jméno, druhé křestní jméno, příjmení {pacientovo jméno}

Datum narození {pacientovo datum narození}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Provenge infuzní disperze 50 x 10⁶ buněk CD54⁺ na 250 ml

Autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek dostávat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Provenge a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Provenge dostávat
3. Jak se přípravek Provenge podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Provenge uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Provenge a k čemu se používá

Přípravek Provenge se používá ke zvládnutí zhoubného onemocnění prostaty. Je tvořen imunitními buňkami (součástí přirozené obranyschopnosti organismu) získanými z Vaší vlastní krve (odborně se jim říká také autologní imunitní buňky). Tyto imunitní buňky byly ve speciálním výrobním zařízení smíchány s antigenem (bílkovinou, která dokáže stimulovat imunitní systém). Při podávání formou infuze (kapačky) do žíly působí přípravek Provenge tak, že učí imunitní buňky rozpoznávat nádorové buňky prostaty a útočit na ně.

Přípravek Provenge se používá k léčbě zhoubného onemocnění prostaty, které se rozšířilo mimo prostatu, avšak nikoli do jater, plic nebo mozku, a už nereaguje na léky snižující hladinu mužského hormonu testosteronu, u pacientů, u nichž není za vhodnou léčbu považována chemoterapie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Provenge dostávat

Neužívejte přípravek Provenge

- jestliže jste alergický na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Jestliže budete trpět některým z níže uvedených stavů a onemocnění, řekněte o tom svému lékaři, protože Vás bude muset během infuze i po ní bedlivě sledovat:

- Infekce, která postihuje celé tělo (např. sepse, projevující se jako vysoká teplota, zvýšený srdeční tep nebo zrychlený dech)
- Prodělaná cévní mozková příhoda
- Onemocnění srdce, např. neprůchodnost cév, které by mohlo vést k srdečnímu infarktu

- Máte oslabenou obranyschopnost organismu (tzn. že je oslabena schopnost Vašeho imunitního systému čelit infekcím) nebo užíváte nějaké léky potlačující obranyschopnost organismu (např. léky, které zabraňují odmítnutí transplantovaného orgánu, nebo některé léky, které se užívají při revmatoidní artritidě, roztroušené skleróze, Crohnově chorobě nebo ulcerózní kolitidě).
- Dodržujete dietu s regulovaným příjmem sodíku/draslíku nebo trpíte zhoršenou funkcí ledvin.

Lékař pak možná rozhodne, že pro Vás přípravek Provenge není kvůli některému nebo některým z uvedených stavů či onemocnění vhodný.

První den infuze může přípravek Provenge vyvolávat reakce související s infuzí, např.:

- vysokou teplotu, zimnici, dýchací potíže,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- únavu,
- zvýšený srdeční tep, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak, mdloby.

K potlačení těchto reakcí Vám možná lékař navrhne, abyste si přibližně 30 minut před podáním infuze přípravku Provenge vzal paracetamol a nějaké antihistaminikum.

Objeví-li se u Vás v **průběhu infuze nějaká závažná reakce**, bude moci lékař infuzi zpomalit nebo ji ukončit. Bude-li to nutné, možná dostanete i nějaké léky. Nebudete-li se během infuze cítit dobře, řekněte o tom lékaři nebo zdravotní sestře.

Přípravek Provenge je vyráběn konkrétně pro Vás s použitím Vaší vlastní krve a nesmí ho dostávat nikdo jiný.

Přípravek Provenge prochází před podáním několika testy, aby se ověřilo, zda je sterilní. Vám musí být podán brzo po vyrobení, a proto se může stát, že konečné výsledky testů jeho sterility nebudou k dispozici ještě před podáním infuze. Pokud by konečné výsledky ukázaly, že přípravek nebyl sterilní, bude o tom lékař informován a bude Vás bedlivě sledovat, zda se u Vás neprojeví nějaké známky infekce. V případě nutnosti pak zahájí léčbu.

Kdy přípravek Provenge nemůže být podáván

V některých případech se může stát, že nebudete moci dostat naplánovanou infuzi přípravku Provenge. Může to být z různého důvodu, například jestliže:

- při odběru krevních buněk pro výrobu přípravku Provenge nastane nějaký problém.
- nebude k dispozici dostatečný počet správného typu buněk na výrobu přípravku.
- bude přípravek kontaminován.
- bude přípravek Provenge dodán do zdravotnického zařízení, kde máte podstoupit infuzi, pozdě.
- bude přípravek Provenge při dodání na kliniku poškozený, např. z vaku s přípravkem vytéká tekutina nebo buňky ve vaku vytvořily shluky, které se nedají rozptýlit.

Pokud lékař v takových případech rozhodne, že bude cyklus léčby pokračovat, domluví s Vámi odběr dalších krvinek (podstoupíte další leukaferézu) a výrobní postup bude zopakován (informace o leukaferéze viz bod 3). V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo přibližně u jedné třetiny pacientů nutné provést leukaferézu víc než třikrát, aby jim mohly být podány tři infuze.

Děti a dospívající

Přípravek Provenge je určen pouze pro dospělé muže. Dětem ani dospívajícím mladším 18 let nesmí být podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Provenge

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat, a to i léky, které se prodávají volně bez lékařského předpisu, a bylinné přípravky.

Přípravek Provenge je určen ke stimulaci obranyschopnosti Vašeho organismu, a proto nemusí být vhodné ho užívat, jestliže současně užíváte nějaké jiné léky, které by mohly oslabovat schopnost Vašeho imunitního systému reagovat na přípravek Provenge, např. léky potlačující obranyschopnost organismu jako léky, které zabraňují odmítnutí transplantovaného orgánu, nebo některé léky, které se užívají při revmatoidní artritidě, roztroušené skleróze, Crohnově chorobě nebo ulcerózní kolitidě.

Budete-li během užívání přípravku Provenge potřebovat nějaké očkování, promluvte si o tom nejprve se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a fertilita

Přípravek Provenge je určen k podávání pouze mužům. Účinek přípravku Provenge na plodnost u mužů není v současné době znám.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání infuze přípravku Provenge se můžete cítit unavený, může se Vám točit hlava nebo Vás může hlava bolet nebo můžete mít zímenci. Jestliže k tomu dojde, neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Provenge obsahuje sodík a draslík

Tento přípravek obsahuje:

- přibližně 800 mg sodíku v jedné infuzi. To je nutno vzít v úvahu u pacientů trpících nějakým srdečním onemocněním nebo dodržujícím dietu s nízkým obsahem sodíku.
- přibližně 45 mg draslíku v jedné infuzi. To je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

3. Jak se přípravek Provenge podává

Přípravek Provenge smí podávat pouze lékař nebo zdravotní sestra, kteří byli v jeho podávání vyškoleni. Praktické informace pro lékaře a zdravotní sestry, jak s přípravkem Provenge zacházet a jak ho podávat, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Protože se přípravek Provenge vyrábí z Vašich vlastních krvinek, budou Vám přibližně 3 dny před každou plánovanou infuzí odebírány krvinky. Odběr bude trvat 3 až 4 hodiny (viz „Kroky před léčbou přípravkem Provenge“ níže). Před odběrem bude Vaše krev ještě testována (viz „Testy“ níže).

Kroky před léčbou přípravkem Provenge

1. První krok v léčbě přípravkem Provenge je odběr krvinek, aby bylo možné vyrobit Vaši vlastní infuzi přípravku Provenge. Používá se k tomu tzv. **leukaferéza**, která spočívá v extrahování bílých krvinek z krve odebírané obvykle ze žíly na paži. K odběru krve z jedné paže, extrakci bílých krvinek a vracení zbylé krve obvykle do žíly na druhé paži se používá speciální stroj. Celý zákrok trvá obvykle 3 až 4 hodiny. Budete ho muset podstoupit minimálně třikrát vždy asi tři dny před každou ze tří naplánovaných infuzí přípravku Provenge.
2. Druhý krok spočívá v odeslání odebraných krvinek do speciálního výrobního zařízení, kde jsou smíchány s antigenem a připraveny na infuzi.

Testy

Před odběrem krvinek nebo ve stejný den Vám bude odebrán ještě vzorek krve ke stanovení kompletního krevního obrazu. Při tomto testu se zjišťuje, zda máte dostatek krvinek k bezpečnému provedení leukaferézy. Kromě toho bude vzorek krve testován také na přítomnost některých virů (např. viru HIV-1 a HIV-2 a virů žloutenky typu B a C). Tyto testy jsou předepsány zákonem a provádějí se proto, aby bylo zaručeno, že budou moci zdravotní pracovníci, kteří se budou podílet

na Vaší léčbě, zacházet s Vašimi krvinkami bezpečně. Je možné, že bude někdy v průběhu léčby prováděn další kompletní krevní obraz, pokud to vyžadují místní právní předpisy nebo je to v daném státě běžný postup. O další informace o krevních testech můžete požádat svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak se přípravek Provenge podává a jak dlouho léčba trvá

Lékař Vám možná navrhne, abyste si přibližně 30 minut před podáním infuze přípravku Provenge vzal paracetamol a nějaké antihistaminikum k potlačení možných reakcí na přípravek Provenge.

Přípravek Provenge budete dostávat pomocí infuze do žíly (tzv. intravenózní nebo nitrožilní podání).

Celkem dostanete tři infuze přípravku Provenge v odstupu přibližně dvou týdnů.

První infuzi přípravku Provenge dostanete přibližně tři dny po odběru krvinek a bude trvat asi hodinu (viz též bod 2, Upozornění a opatření). Před infuzí i během ní Vás bude lékař sledovat. Bude-li nutné infuzi přípravku Provenge z nějakého důvodu přerušit, nebude v ní moci lékař pokračovat, pokud bude přípravek ponechán při pokojové teplotě déle než tři hodiny.

Po skončení infuze zůstanete ve zdravotnickém zařízení ještě aspoň 30 až 60 minut na pozorování, poté budete moci odejít domů.

Léčba bude zahrnovat minimálně šest návštěv centra pro odběr krvinek a zdravotnického zařízení, kde budete dostávat infuze. Je možné, že se budete muset dostavit na nějakou další návštěvu, aby mohly být ještě před leukaferézou provedeny krevní testy (podle běžného postupu ve zdravotnickém zařízení, v němž se léčíte). Je ale také možné, že budou krevní testy provedeny ve stejný den jako leukaferéza.

1. návštěva – odběr krvinek (leukaferéza)
2. návštěva – infuze přípravku Provenge
3. návštěva – odběr krvinek (leukaferéza)
4. návštěva – infuze přípravku Provenge
5. návštěva – odběr krvinek (leukaferéza)
6. návštěva – infuze přípravku Provenge

Od lékaře dostanete kartičku s termíny odběru krvinek a infuzí. Uložíte si ji do průkazu pacienta pro naléhavé případy, který budete nosit s sebou na každou návštěvu.

Vynechání infuze

Je velmi důležité, abyste se na domluvenou návštěvu dostavil vždy včas. Jestliže se nebudete moci dostavit a infuzi přípravku Provenge nedostanete, nebude ho možné použít někdy později. Lékař si s Vámi domluví nový termín odběru krvinek a infuze.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky přípravku Provenge

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Nežádoucí účinky související s infuzí

Během infuze nebo do 24 hodin po ní se u Vás mohou projevit některé velmi časté příznaky jako zimnice, horečka, únava, pocit slabosti, bolest hlavy, nevolnost (nauzea), zvracení, bolest svalů nebo závrať. K častým příznakům patří mdloby, zmodrání kůže, rtů nebo lžek nehtů v důsledku nízké hladiny kyslíku v krvi, sípot, vysoký nebo nízký krevní tlak, nebo dušnost.

Jestliže se u Vás projeví některý z těchto příznaků, **řekněte o tom lékaři nebo zdravotní sestře**, protože bude možná nutné infuzi zpomalit nebo ji ukončit. Bude-li to nutné, možná dostanete i nějaké léky.

Projeví-li se u Vás **několik dnů po infuzi** některý z těchto nežádoucích účinků, **vyhledejte ihned lékaře**:

- dušnost, sípot, závrať, kožní vyrážka nebo horečka.

Infekce

Jestliže se u Vás po léčbě přípravkem Provenge projeví nějaké příznaky infekce, například horečka nebo zvýšená teplota nad 38 °C, zimnice, zrychlený srdeční tep, zrychlený dech, závrať, když vstáváte, pocit zmatenosti, nevolnost nebo zvracení, řekněte o tom svému lékaři.

Cévní mozková příhoda

Přestanete-li náhle vidět na jedno oko, budete-li mít potíže s mluvením nebo pokud Vám znečtiví nebo znehybní jedna polovina těla, **přivolejte okamžitě lékařskou pomoc**, protože se může jednat o známky cévní mozkové příhody.

Srdeční infarkt

Budete-li pociťovat bolest na hrudi, bolest v levé paži nebo se budete zadýchávat, **přivolejte okamžitě lékařskou pomoc**, protože se může jednat o známky srdečního infarktu.

K dalším nežádoucím účinkům přípravku Provenge patří:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevovat častěji než u jednoho pacienta z deseti):

- bolest
- bolest kloubů
- brnění, necitlivost nebo nezvyklé pocity kolem rtů, v ústech nebo v rukou a/nebo nohou během leukaferézy
- svalové křeče, bolest na hrudi a nízký krevní tlak během leukaferézy (způsobované lékem, tzv. citrátem, který se podává, aby se krev nesrážela),
- chudokrevnost (pokles počtu červených krvinek) v důsledku leukaferézy

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevovat nejvýše u jednoho pacienta z deseti):

- příznaky podobné chřipce
- bolest břicha
- třes
- kožní vyrážka včetně svědivé vyrážky s vystouplými pupínky (kopřivka) nebo svědění kůže
- nadměrné pocení
- bakterie v krvi (bakteriémie)
- snížená citlivost kůže nebo citlivost na smyslové podněty
- útlak míchy způsobený zhrouceným obratlem (míšň komprese)
- nepravidelný nebo zrychlený srdeční tep
- cévní mozková příhoda
- dočasné příznaky cévní mozkové příhody
- krev v moči
- nepříjemný pocit na hrudi
- pokles počtu krevních destiček v důsledku leukaferézy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevovat nejvýše u jednoho pacienta ze sta):

- závažná infekce krve (seps)
- závažná infekce krve způsobená kontaminovaným katétrem (seps způsobená katétrem)
- infekce způsobená kontaminovaným katétrem (infekce související s katétrem)
- kožní infekce v místě zavedení infuze
- srdeční infarkt
- příznaky srdečního infarktu

- zvýšený počet určitého typu bílých krvinek – eosinofilních granulocytů
- reakce v místě infuze (kožní reakce v místě zavedení infuze do kůže)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Provenge uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na izolovaném obalu i infuzním vaku.

Uchovávejte vak v izolovaném obalu, aby byla dodržena správná teplota skladování (2 až 8 °C) až do infuze.

Obal s vakem chraňte před chladem a mrazem.

Po vyjmutí z izolovaného obalu musí být léčivý přípravek ihned podán. Nebude-li podán ihned, nesmí být před podáním uchováván při pokojové teplotě (25 °C) déle než tři hodiny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Protože bude tento přípravek podáván lékařem nebo zdravotní sestrou, odpovídají za jeho správnou likvidaci oni. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Provenge obsahuje

Léčivou látkou přípravku jsou autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (kyselou prostatickou fosfatázou vázanou na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Obsahuje minimálně 50×10^6 autologních buněk CD54⁺.

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, natrium-laktát, chlorid draselný a chlorid vápenatý.

Jak přípravek Provenge vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Provenge je mírně kalná disperze krémové až růžové barvy. Dodává se v plastovém vaku se 3 porty.

Jeden vak přípravku Provenge obsahuje jednu individuální infuzi. Obal bude otevřen až poté, co budete připraven na podání infuze. Lékař nebo zdravotní sestra ověří, že Vaše údaje (jméno a datum narození) odpovídají údajům uvedeným na obalu s přípravkem Provenge.

Držitel rozhodnutí o registraci

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
Londýn, NW1 1JD
Spojené království
Tel.: (0)20 7554 2222
Fax: (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

Výrobce

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Praktické informace pro zdravotnické pracovníky, jak zacházet s infuzní disperzí Provenge a jak ji podávat

Přípravek Provenge musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty, a v prostředí, kde je zajištěna dostupnost vybavení pro případnou resuscitaci.

Je důležité, abyste si před podáním přípravku Provenge přečetli celý tento postup.

Dávka a cyklus léčby:

Jeden vak obsahuje autologní mononukleární buňky periferní krve aktivované fúzním proteinem PAP-GM-CSF (kyselou prostatickou fosfatázou vázanou na faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Obsahuje minimálně 50×10^6 autologních buněk CD54⁺.

Doporučená léčba zahrnuje podání tří dávek po sobě v odstupu přibližně 2 týdnů. Přibližně tři dny před každou dávkou přípravku Provenge musí být provedena standardní leukaferéza. Před první leukaferézou je třeba stanovit kompletní krevní obraz. Místní předpisy mohou požadovat provedení dalších krevních rozborů se stanovením kompletního krevního obrazu.

Pokyny k zacházení s přípravkem:

Před zacházením s přípravkem Provenge nebo jeho podáním

- Přípravek Provenge je dodáván přímo do zdravotnického zařízení, v němž bude infuze podávána. Infuzní vak je vložen do izolovaného polyuretanového obalu a zabalen do přepravní krabice. Izolovaný obal a gelové vložky uvnitř obalu jsou určeny k udržování vhodné teploty přípravku Provenge během přepravy a skladování až do podání infuze. Neotvírejte.
- Vnější přepravní obal je nutné otevřít a ověřit údaje o přípravku a pacientovy údaje uvedené na štítcích na horní straně izolovaného obalu. Až do okamžiku, kdy bude pacient připraven na podání infuze, nevyjímajte izolovaný obal z přepravního obalu ani neotvírejte víko izolovaného obalu.
- Přípravek Provenge je připravován z lidské krve konkrétního pacienta a není testován na přítomnost původců přenosných infekcí. Materiál získaný od pacienta při leukaferéze je testován na přítomnost původců přenosných infekcí v souladu s místními požadavky. Protože je ale přípravek Provenge autologní, není případný pozitivní výsledek testu překážkou pro jeho výrobu. Přípravek Provenge proto může pro zdravotnické pracovníky, kteří s ním zacházejí, představovat riziko přenosu infekčních virů (HIV 1 a 2 a viru

hepatitidy B nebo C). Při zacházení s materiálem získaným při leukaferéze i se samotným přípravkem Provenge jsou proto zdravotničtí pracovníci povinni přijmout vhodná preventivní opatření.

Příprava infuze

- Při přípravě infuze dodržujte zásady aseptického postupu.

Co je třeba ověřit ještě před infuzí

- Je nutné ověřit, zda byl od držitele rozhodnutí o registraci získán formulář se souhlasem s použitím konečného přípravku, který obsahuje pacientovy identifikační údaje, datum a čas expirace a údaj, jak s přípravkem naložit (schválen k infuzi, nebo odmítnut).
- Dále je nezbytné ověřit, zda se pacientova totožnost shoduje s pacientovými podstatnými jedinečnými údaji uvedenými na vaku s přípravkem Provenge a s údaji v souhlasu s použitím konečného přípravku.
- Jakmile je pacient připraven na infuzi a byl získán formulář se souhlasem s použitím konečného přípravku, je třeba vyjmout vak s přípravkem Provenge z izolovaného obalu, zkontrolovat ho, zda z něj neuniká obsah, není z vnější strany poškozený a neobsahuje nějaké cizí částice nebo shluky či sraženiny.
- Obsah vaku je mírně zakalený, krémové až růžové barvy. Jemným promícháním obnovte suspenzi a zkontrolujte, zda nejsou ve vaku nějaké shluky nebo sraženiny. Drobné shluky buněčného materiálu by se měly při jemném ručním promíchávání rozptýlit.
- Jestliže z vaku s přípravkem Provenge uniká suspenze, vak je poškozený nebo v něm i po jemném ručním promíchání zůstávají nějaké částičky nebo shluky, přípravek **nesmí být použit**.

Podání

- Infuze musí být zahájena před datem a časem expirace, které jsou uvedeny ve formuláři souhlasu s použitím konečného přípravku a na štítku na infuzním vaku. **Po uplynutí data a času expirace infuzi přípravku Provenge nezačínáte.**
- Používán smí být pouze jeden ze dvou portů k zavedení hrotů. Port navíc nesmí být otevřen před podáním přípravku, aby nedošlo ke kontaminaci.
- Přípravek Provenge se podává formou infuze po dobu přibližně 60 minut prostřednictvím jehly s širokým průměrem, která je vhodná pro transfuzi červených krvinek. V klinické praxi se tento systém pro periferní aplikaci používá k transfuzi krevních komponent běžně. **Nepoužívejte při infuzi buněčný filtr.** Podán musí být kompletní obsah infuzního vaku.
- Bude-li nutné infuzi přípravku Provenge přerušit, nebude možné v ní pokračovat, jestliže bude infuzní vak uložen při pokojové teplotě (25 °C) po dobu delší než tři hodiny.

Po infuzi

- Po dokončení infuze odstraňte z infuzního vaku štítek s pacientovými údaji a nalepte ho do pacientovy složky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

DŮLEŽITÉ - Infuzi přípravku Provenge nepodávejte, jestliže

- Nemáte formulář souhlasu s použitím konečného přípravku.
- Na formuláři souhlasu s použitím konečného přípravku je zaškrtnuta kolonka ODMÍTNUTO.
- Už uplynulo datum a čas expirace.
- Pacientovy podstatné jedinečné údaje uvedené na infuzním vaku se neshodují s údaji pacienta objednaného na infuzi.
- Byla jakýmkoli způsobem porušena celistvost přípravku (např. byl poškozen vak, vytéká z něj tekutina nebo v něm i po jemném ručním promíchání zůstávají nějaké částičky nebo shluky buněk).

Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro skladování

Doba použitelnosti přípravku Provenge je 18 hodin v izolovaném obalu, v němž je dodáván do zdravotnického zařízení, kde má být infuze podána. Vak uchovávejte v izolovaném obalu, aby byla dodržena správná teplota skladování (2 až 8 °C) až do infuze. Obal s vakem chraňte před chladem a mrazem.

Po vyjmutí z izolovaného obalu je třeba přípravek Provenge ihned podat. Není-li podán okamžitě, nesmí doba jeho uchovávání během podávání při pokojové teplotě (25 °C) překročit 3 hodiny.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek již není registrován