

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup>-Zellen/250 ml Infusionsdispersion.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Beutel enthält autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (prostataspezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor), mit mindestens 50 x 10<sup>6</sup> autologen CD54<sup>+</sup>-Zellen.

Die zelluläre Zusammensetzung und die Anzahl der Zellen in jeder Provenge-Dosis wird abhängig von der Leukapherese beim Patienten variieren. Zusätzlich zu antigenpräsentierenden Zellen (APC) enthält das Endprodukt demzufolge T-Zellen, B-Zellen, natürliche Killer-(NK)-Zellen und andere Zellen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält ca. 800 mg Natrium und 45 mg Kalium pro Infusion.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Die Dispersion hat ein leicht trübes und creme- bis rosafarbenes Aussehen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Provenge ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Provenge muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom hat, verabreicht werden. Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebensgeräte jederzeit zur Verfügung stehen.

#### Dosierung

Eine Dosis Provenge enthält mindestens 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54<sup>+</sup>-Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF und suspendiert in 250 ml Ringer-Lactat-Lösung, in einem versiegelten, patientenspezifischen Polyolefin-Beutel.

Die empfohlene Behandlung beläuft sich auf 3 Dosen in etwa zweiwöchigen Abständen. Jeder Dosis Provenge geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus. Vor der ersten Leukapherese sollte ein komplettes Blutbild (CBC) erstellt werden, wobei die Werte innerhalb der für die lokale Einrichtung akzeptablen Bereiche liegen sollten. Zusätzliche CBC-Tests können entsprechend den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.

Falls bei einem Patienten eine geplante Provenge-Infusion aus irgendeinem Grund nicht durchgeführt werden kann, muss der Patient einer zusätzlichen Leukapherese unterzogen werden, wenn die Behandlung weitergeführt werden soll. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung über diese Möglichkeit informiert werden. In kontrollierten klinischen Studien benötigten 25,4% der mit Provenge behandelten Patienten mehr als 3 Leukaphereseverfahren, um 3 Infusionen zu erhalten. Basierend auf den Erfahrungen bei mehr als 5.000 Patienten nach der Markteinführung beträgt diese Inzidenz ca. 19% (siehe Abschnitt 4.4). In kontrollierten klinischen Studien lag das Dosierungsintervall im Bereich von 1–15 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Medikamentöse Vorbehandlung

In klinischen Studien wurden häufig akute Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Übelkeit und Gelenkschmerzen beobachtet. Um derartige Reaktionen abzuschwächen, erfolgte in klinischen Studien vor der Infusion eine medikamentöse Vorbehandlung, bestehend aus Paracetamol und einem Antihistaminikum.

Um die potenziellen akuten Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost und/oder Fieber zu minimieren, wird empfohlen, die Patienten ungefähr 30 Minuten vor der Verabreichung von Provenge oral mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorzubehandeln. Die Paracetamol- und Antihistaminikum-Dosen sollten entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.

Falls eine Vorbehandlung erfolgt, sollte der Zustand des Patienten und mögliche Gegenanzeigen/Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

#### Dosisanpassungen

Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann die Infusion je nach dem Schweregrad der Reaktion unterbrochen oder verlangsamt werden. Eine geeignete medikamentöse Therapie, die aus Paracetamol, intravenösen H1- und/oder H2-Blockern und niedrig dosiertem intravenösem Pethidin bestehen könnte, sollte nach Bedarf verabreicht werden.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Provenge behandelten Patienten am Tag der Infusion Opioide (eine Pethidin-Einzeldosis) zur Behandlung von Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Falls die Infusion mit Provenge unterbrochen werden muss, sollte sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 6.3).

#### Besondere Personengruppen

##### *Ältere Personen*

Bei älteren Personen sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Provenge wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosisempfehlung für diese Patienten abgegeben werden.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Hyperkaliämie und/oder Patienten, die eine kaliumarme Diät einhalten*

Provenge wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Der Kaliumgehalt pro Infusion sollte bei der Verabreichung an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder

bei Patienten, die eine kaliumarme Diät einhalten, berücksichtigt werden. Eine Hyperkaliämie ist vor der Verabreichung von Provenge zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Provenge bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in der Indikation des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

#### Art der Anwendung

Provenge ist ausschließlich für die autologe Anwendung durch intravenöse Infusion bestimmt.

Provenge sollte über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten intravenös infundiert werden. Der gesamte Beutelinhalt sollte infundiert werden. Es ist kein Zellfilter zu verwenden. Die Vitalzeichen sollten mindestens 30 Minuten vor und 30 Minuten nach jeder Infusion geprüft werden. Die Patienten sollten nach jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang beobachtet werden. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit dem Risiko einer kardialen Ischämie sollten die Ärzte eine Beobachtung der Patienten über mindestens 60 Minuten nach jeder Infusion in Erwägung ziehen, wobei die Vitalzeichen 30 Minuten und 60 Minuten nach der Infusion zu prüfen sind.

Falls die Infusion mit Provenge unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Provenge wird nicht auf übertragbare Infektionskrankheiten geprüft und kann daher mit dem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten auf das medizinische Fachpersonal, von dem das Produkt gehandhabt wird, verbunden sein. Bei der Handhabung von Provenge sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

Es muss sichergestellt werden, dass das Formular „Nachweis über den GENEHMIGTEN Status des Endprodukts“ vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde und dass das Produkt nicht abgelaufen ist (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt.

Der Beutel sollte aus dem isolierten Polyurethan-Behälter genommen und auf undichte Stellen, äußere Beschädigung, Fremdstoffpartikel oder Klümpchen/Gerinnsel untersucht werden.

Der Beutelinhalt hat ein leicht trübes und creme- bis rosafarbenes Aussehen. Der Inhalt des Beutels sollte vorsichtig gemischt und resuspendiert werden, wobei er auf Partikel, Klümpchen oder Gerinnsel kontrolliert werden soll. Kleine Klümpchen aus Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.

Provenge darf nicht verabreicht werden, falls während der Handhabung Flüssigkeit aus dem Beutel austritt oder falls der Beutel weiterhin Partikel oder Klümpchen aufweist.

Ausführliche Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung von Provenge, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemeines

Provenge ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6).

##### Akute Infusionsreaktionen

Akute Infusionsreaktionen wurden bei mit Provenge behandelten Patienten beobachtet. Zu den akuten Infusionsreaktionen (innerhalb eines Tages nach der Infusion berichtet) gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, respiratorische Ereignisse (Dyspnoe, Hypoxie und Bronchospasmus), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hypertonie und Tachykardie. Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann abhängig vom Schweregrad der Reaktion entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Je nach Bedarf ist eine geeignete medikamentöse Therapie zu verabreichen.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Provenge behandelten Patienten am Tag der Infusion Opiode (eine Pethidin-Einzeldosis) zur Behandlung von Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

##### Infektion

Patienten mit positiven serologischen Befunden für das humane Immundefizienz-Virus [HIV]-1 und -2, das humane T-Zell-lymphotropische Virus [HTLV]-1 sowie Hepatitis B und C wurden aus kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.

Die Verabreichung von Provenge sollte bei Patienten mit einer aktiven systemischen Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist. Schwere Infektionen einschließlich Sepsis wurden bei mit Provenge behandelten Patienten beobachtet. Einige schwere Infektionen und Sepsis waren auf die Anwendung von zentralen Venenkathetern (ZVK) zurückzuführen. Um das Risiko von katheterbedingten Infektionen zu reduzieren, sollten ZVK nur bei Patienten mit schwierigem peripherem Venenzugang in Erwägung gezogen werden. Diese Patienten sollten engmaschig auf objektive und subjektive Symptome einer Infektion überwacht werden.

##### Embolische und thrombotische Ereignisse

Provenge sollte bei Patienten mit embolischen und thrombotischen Ereignissen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

##### Zerebrovaskuläre Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien wurden zerebrovaskuläre Ereignisse (hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall) bei 3,5 % der Patienten in der Provenge-Gruppe, verglichen mit 2,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Signifikanz ist unklar.

##### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

In kontrollierten klinischen Studien wurden Myokardinfarkte bei 0,8% der Patienten in der Provenge-Gruppe, verglichen mit 0,3% der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Die klinische Bedeutung ist ungewiss.

##### Immungeschwächte Patienten

Bei immungeschwächten Patienten einschließlich Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie, ist Provenge nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht einzusetzen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.

##### Mikrobiologische Tests

Provenge wird für die Infusion auf der Basis der mikrobiellen und Sterilitätsergebnisse aus mehreren Tests freigegeben: Bestimmung der mikrobiellen Kontaminierung mittels Gramfärbung, Endotoxingehalt und prozessinterner Sterilität bei zweitägiger Inkubation, um die Abwesenheit von mikrobiellem Wachstum zu ermitteln. Die endgültigen Ergebnisse (siebentägige Inkubation) des Sterilitätstests liegen zum Zeitpunkt der Infusion noch nicht vor. Sollten die Ergebnisse der Sterilitätstests hinsichtlich einer mikrobiellen Kontaminierung positiv werden, nachdem Provenge für die Infusion genehmigt wurde, wird der Inhaber der Zulassung den behandelnden Arzt davon in Kenntnis setzen und vom Arzt möglicherweise zusätzliche Informationen anfordern, um die Ursache der Kontaminierung festzustellen. Der Arzt sollte den Patienten gegebenenfalls überwachen und/oder behandeln.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung zur Kontrolle von Infektionskrankheiten

Provenge wird aus menschlichem Blut des betreffenden Patienten hergestellt und wird nicht auf übertragbare Infektionserreger geprüft. Das Leukapheresematerial von Patienten wird auf übertragbare Infektionserreger in Übereinstimmung mit den geltenden Anforderungen des Mitgliedslandes getestet. Da Provenge jedoch ein autologes Präparat ist, schließt ein positives Testergebnis die Herstellung des Produkts nicht aus. Daher können das Leukapheresematerial von Patienten und Provenge das Risiko einer Übertragung von infektiösen Viren (HIV-1 und -2, Hepatitis B und C) auf medizinisches Fachpersonal, von dem das Produkt gehandhabt wird, mit sich bringen. Das medizinische Fachpersonal sollte daher beim Umgang mit Leukapheresematerial oder Provenge entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Außerdem ist die Möglichkeit/das Risiko einer Übertragung von infektiösen Viren auf einen Patienten nicht vollständig auszuschließen, wenn dieser nicht der vorgesehene Empfänger des Präparats ist. Es ist daher wichtig, dass die Verfahren zur Handhabung und Verabreichung des Produkts genau eingehalten werden (siehe Abschnitt 6.6). Es wird dringend empfohlen, dass nach Abschluss jeder Provenge-Infusion das patientenspezifische Etikett auf dem Infusionsbeutel, das den Patientennamen, die Produktbezeichnung sowie die Chargenbezeichnung zur Chargenrückverfolgung enthält, entfernt und auf die Patientenakte geklebt wird, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Chargenbezeichnung aufrechtzuerhalten.

#### Fälle, in denen Provenge nicht infundiert werden kann

In einigen Fällen kann es sein, dass der Patient eine geplante Infusion mit Provenge nicht erhalten kann. Mögliche Gründe dafür sind, dass die Freigabekriterien während der Herstellung nicht erfüllt werden, dass das Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist oder dass der Patient die vorgesehene Infusionszeit nicht einhalten kann. In solchen Fällen muss sich der Patient möglicherweise einer zusätzlichen Leukapherese unterziehen, wenn die Behandlung fortgesetzt werden soll. Es wird empfohlen, einen Mindestabstand von 2 Wochen zwischen den Leukapherese-Verfahren einzuhalten. In kontrollierten klinischen Studien benötigten 25,4% der mit Provenge behandelten Patienten mehr als 3 Leukaphereseverfahren, um 3 Infusionen zu erhalten. Basierend auf den Erfahrungen bei mehr als 5.000 Patienten nach der Markteinführung beträgt diese Inzidenz ca. 19% (siehe Abschnitt 4.2).

#### Immunisierungen

Die Risiken und Nutzen einer Impfung während der Durchführung einer Behandlung mit Provenge wurden nicht untersucht. Daher sollte die Verabreichung von Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen während der Behandlung mit Provenge sorgfältig überlegt werden.

#### Schulungsunterlagen

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Provenge zu verschreiben, müssen die Schulungsunterlagen lesen und ein Formular zum Nachweis der Schulung unterzeichnen. Die Ärzte müssen die Schulungsunterlagen sowie die Gebrauchsinformation und den Patientenausweis an den Patienten abgeben.

#### Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält ca. 800 mg Natrium pro Infusion. Dies muss bei Patienten, die eine natriumarme Diät erhalten, berücksichtigt werden. Das Präparat enthält auch ca. 45 mg Kalium pro

Infusion, was bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die eine kaliumarme Diät erhalten, zu beachten ist.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Hyperkaliämie

Der Kalium- und Natriumgehalt pro Infusion sollte bei der Verabreichung an Patienten mit Herz-Kreislauf-Krankheiten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden. Eine Hyperkaliämie ist vor der Verabreichung von Provenge zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen mit Provenge durchgeführt.

Provenge soll das Immunsystem stimulieren. Immungeschwächte Patienten und Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie wurden aus kontrollierten klinischen Studien ausgeschlossen. Die gleichzeitige Verwendung von Immunsuppressiva (etwa systemische Kortikosteroide) kann seine Wirksamkeit und/oder Sicherheit verändern. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Immunsuppressiva (etwa systemischen Kortikosteroiden) während der Behandlung mit Provenge zu vermeiden. Die Patienten sollten sorgfältig untersucht werden, um festzustellen, ob es medizinisch angebracht ist, vor der Behandlung mit Provenge die Verabreichung von Immunsuppressiva abzubrechen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Provenge ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

##### Stillzeit

Provenge ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

##### Fertilität

Die Wirkung auf die männliche Fertilität ist nicht bekannt.

Aufgrund der Art und der vorgesehenen klinischen Anwendung dieses autologen Zelltherapieprodukts werden konventionelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nicht als relevant angesehen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Provenge hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Müdigkeit, Schwindel, Ohnmacht, Schüttelfrost und Kopfschmerzen führen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome nach der Infusion auftreten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsbeurteilung von Provenge basiert auf den Daten von 601 Patienten mit Prostatakarzinom in vier randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien (3 Studien bei metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und 1 Studie bei Androgen-abhängigem Prostatakarzinom) sowie auf Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung.

Zu den schweren Nebenwirkungen gehören akute Infusionsreaktionen, Katheter-Sepsis, Staphylokokken-Bakteriämie, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Übelkeit, Arthralgie, Kopfschmerzen und Erbrechen.

In der kontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie (D9902B, IMPACT, siehe Abschnitt 5.1) wurde Provenge bei 1,5 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Einige Patienten entwickelten eine Infektion wie etwa Sepsis. Bei einigen Patienten kam es auch zu Infektionen aufgrund des kontaminierten Präparats. Eine kleine Zahl dieser Patienten brach deshalb die Behandlung ab.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf den Erfahrungen aus klinischen Prüfungen und auf nach der Markteinführung gewonnenen Erfahrungen. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung**

| Systemorganklassen  | Häufigkeit   | Nebenwirkungen   |
|---|--------------|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | Häufig       | Bakteriämie  |
|   | Gelegentlich | Katheter-Sepsis<br>Katheterbedingte Infektion<br>Infektion der Katheter-Eintrittsstelle<br>Sepsis              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | Sehr häufig  | Anämie*  |
|   | Häufig       | Thrombozytopenie*  |
|   | Gelegentlich | Eosinophilie   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | Sehr häufig  | Schwindel<br>Parästhesie*<br>orale Parästhesie*<br>Kopfschmerzen   |
|   | Häufig       | Apoplexie<br>Transitorische ischämische Attacke<br>Tremor<br>Hypoästhesie<br>Rückenmarkskompression<br>Synkope |
|   | Gelegentlich | Hirnfarkt  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   | Häufig       | Vorhofflimmern   |
|   | Gelegentlich | Myokardinfarkt<br>Myokardischämie  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  | Häufig       | Hypertonie<br>Hypotonie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | Häufig       | Hypoxie<br>Giemen<br>Dyspnoe   |
|   | Gelegentlich | Bronchospasmus   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Sehr häufig  | Erbrechen<br>Übelkeit  |
|   | Häufig       | Bauchschmerzen   |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Häufig       | Hautausschlag<br>Übermäßige Schweißabsonderung<br>Juckreiz<br>Urtikaria  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     | Sehr häufig  | Arthralgie<br>Myalgie  |
|   | Häufig       | Muskelkrämpfe*   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         | Häufig       | Hämaturie  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Sehr häufig  | Schüttelfrost<br>Müdigkeit<br>Fieber<br>Schmerzen<br>Asthenie  |
|   | Häufig       | Grippeartige Erkrankung<br>Beschwerden in der Brust  |
|   | Gelegentlich | Reaktion an der Infusionsstelle  |

|   |             |                   |
|---|-------------|-------------------|
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | Sehr häufig | Citrat-Toxizität* |
|---|-------------|-------------------|

\* Primär mit der Leukapherese assoziiert

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### Akute Infusionsreaktionen

In kontrollierten klinischen Studien entwickelten 71,2 % der Patienten in der Provenge-Gruppe eine akute Infusionsreaktion. Die häufigsten Reaktionen ( $\geq 20$  %) waren Schüttelfrost, Fieber und Müdigkeit. Bei 95,1 % der Patienten, die über akute Infusionsreaktionen berichteten, waren die Ereignisse leicht oder mäßig. Fieber und Schüttelfrost gingen im Allgemeinen innerhalb von 2 Tagen zurück (71,9 % bzw. 89,0 %).

In kontrollierten klinischen Studien wurden schwere (Grad 3) akute Infusionsreaktionen bei 3,5 % der Patienten in der Provenge-Gruppe berichtet. Zu den Reaktionen gehörten Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Dyspnoe, Hypoxie, Bronchospasmus, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Inzidenz von schweren Reaktionen war nach der zweiten Infusion höher (2,1 % versus 0,8 % nach der ersten Infusion) und ging dann nach der dritten Infusion auf 1,3 % zurück. Einige (1,2 %) der Patienten in der Provenge-Gruppe wurden innerhalb eines Tages nach der Infusion zur Behandlung von akuten Infusionsreaktionen hospitalisiert. Bei Patienten in der Provenge-Gruppe wurden keine akuten Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 berichtet.

In kontrollierten klinischen Studien benötigten 23,8% der mit Provenge behandelten Patienten am Tag der Infusion aufgrund von Infusionsreaktionen Opioidoide (eine Pethidin-Einzeldosis), verglichen mit 2,4% der Patienten in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Nach der Markteinführung wurden schwere akute Infusionsreaktionen, einschließlich Hypotonie und Synkopen, beobachtet. Einige davon führten zur Hospitalisierung.

Die Patienten sollten über die Möglichkeit von Spätreaktionen informiert werden und angewiesen werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn Symptome wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Schwindel, Hautausschlag oder Fieber auftreten.

#### Infektion

In kontrollierten klinischen Studien traten bei 27,5 % der Probanden in der Provenge-Gruppe und bei 27,7 % der Probanden in der Kontrollgruppe Infektionen auf. Bei 4,7 % der Probanden in der Provenge-Gruppe und bei 4,0 % der Probanden in der Kontrollgruppe kam es zu schweren Infektionen. Die am häufigsten beobachteten schweren Infektionen in der Provenge-Gruppe waren Katheter-Sepsis (0,7 %), Staphylokokken-Bakteriämie (0,7 %), Sepsis (0,7 %), Staphylokokken-Sepsis (0,5 %) und Pneumonie (0,5 %).

Aus Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung liegen Berichte über schwere Infektionen vor einschließlich gerätebedingter Infektionen, gerätebedingter Sepsis, Lungenentzündung, Sepsis, Bakteriämie und Harnwegsinfektionen.

#### Mit der Leukapherese assoziierte Nebenwirkungen

Jede Dosis Provenge erfordert eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor der Infusion. Citrat ist im Allgemeinen der bevorzugte Gerinnungshemmer während der Leukapherese und kann zu Hypokalzämie führen. Zu den Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien am häufigsten  $\leq 1$  Tag nach der Leukapherese berichtet wurden, gehörten Citrat-Toxizität (14,6 %), orale Parästhesie (12,0 %) und Parästhesie (11,1 %). Zu den weiteren Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien häufig  $\leq 1$  Tag nach der Leukapherese beobachtet wurden, gehörten Müdigkeit (5,5 %), Muskelkrämpfe (4,0 %), Schüttelfrost (3,0 %), Schwindel (2,8 %) und Anämie (2,8 %). Außerdem wurde in Spontanmeldungen nach der Markteinführung über Fälle von Thrombozytopenie berichtet, die zeitlich der Leukapherese zuzuordnen waren.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Jede Infusion mit Provenge beinhaltet die maximale Zahl von Zellen, die aus einer einzelnen Leukapherese hergestellt werden können. Die Zahl der Zellen in Provenge ist nicht größer als die Zahl der Zellen aus der Leukapherese. Es ist kein Fall von Überdosierung aus einer einzelnen Infusion oder einem kompletten Therapiezyklus mit Provenge bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien: andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX17.

#### Wirkmechanismus

Provenge ist eine autologe zelluläre Immuntherapie, die eine Immunantwort auslösen soll, welche sich gegen Prostata-spezifische saure Phosphatase (PAP), ein in den meisten Prostatakarzinomen exprimiertes Antigen, richtet. Von den Patienten gewonnene, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts werden mit PAP-GM-CSF kultiviert, einem Fusionsprotein bestehend aus PAP, gekoppelt an den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF), einen Immunzellaktivator. Während der *ex vivo*-Kultivierung mit PAP-GM-CSF nehmen aktivierte APC (antigenpräsentierende Zellen) das rekombinante Zielantigen auf und verarbeiten es zu Peptiden, die dann den T-Zellen präsentiert werden. Die Produktcharakterisierung zeigt, dass während der Behandlung PAP- und PAP-GM-CSF-Fusionsprotein-spezifische T-Zellen erzeugt werden, die im peripheren Blut von Patienten nach der Behandlung mit Provenge nachgewiesen werden können.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Als Teil der Chargenfreigabe wird jedes Produkt hinsichtlich der Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC) beurteilt, wofür die erhöhte CD54-Oberflächenexpression nach Kultivierung mit PAP-GM-CSF herangezogen wird. CD54 ist ein Adhäsions- und kostimulatorisches Molekül, das bei der Bildung der immunologischen Synapse zwischen einer APC und einer T-Zelle unerlässlich ist. Der Grad der CD54-Hochregulierung korreliert mit dem Gesamtüberleben in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien, die mit Provenge bei metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs durchgeführt wurden. In der klinischen Studie D9902B (IMPACT) wurden 237 der 512 randomisierten Patienten hinsichtlich der Entwicklung von humoralen oder zellulären Immunantworten (T-Zell-Vermehrung und Gamma-Interferon ( $\gamma$ IFN) ELISPOT) auf die Zielantigene bei Studienbeginn und nach Woche 6, 14 und 26 evaluiert. Während der Follow-up-Phase wurden in der Provenge-Gruppe Antikörperreaktionen (IgM und IgG) sowohl gegen PAP-GM-CSF als auch die PAP-Antigene beobachtet. Proliferative Reaktionen der T-Zellen und  $\gamma$ IFN ELISPOT-Reaktionen auf PAP und PAP-GM-CSF wurden in Zellen, die aus dem peripheren Blut von Patienten während der Follow-up-Phase gewonnen wurden, in der Provenge-Gruppe, aber nicht in der Kontrollgruppe beobachtet. Es bestand ein Zusammenhang zwischen zellulären oder Antikörperreaktionen auf PAP oder PAP-GM-CSF in der Provenge-Gruppe und einer verbesserten Überlebensrate. Neutralisierende Antikörperreaktionen auf GM-CSF waren nur vorübergehend.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Provenge bei Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurden in drei ähnlichen randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Doppelblindstudien untersucht:

D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A. Die in diese Studien aufgenommenen Patienten hatten nicht auf operative oder medikamentöse Kastrationstherapien (z.B. Luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon [LHRH]-Agonist oder Gonadotropin-freisetzendes Hormon [GnRh]-Antagonist) angesprochen und litten an einer metastasierenden Weichteil- und/oder Knochenerkrankung. Die Patienten benötigten keine Opioid-Analgetika zur Schmerztherapie und der Großteil von ihnen hatte vorher keine Chemotherapie erhalten.

Nach der Randomisierung wurden Patienten aus beiden Behandlungsgruppen einer Serie von 3 Leukapherese-Verfahren unterzogen (in Abständen von ca. 2 Wochen, Bereich zwischen 1 und 15 Wochen). Auf jede Leukapherese folgte 3 Tage später eine Infusion mit Provenge oder dem Kontrollprodukt. Bei dem Kontrollprodukt handelte es sich um nicht aktivierte, autologe, periphere, mononukleäre Blutzellen. Nach dem Fortschreiten der Erkrankung wurden die Patienten nach dem Ermessen des Arztes mit anderen Antikrebstherapien behandelt. Die Patienten in der Kontrollgruppe konnten an einem offenen Studienprotokoll teilnehmen und erhielten ein autologes Zell-Prüfpräparat, das aus Zellen, welche zum Zeitpunkt der Zubereitung des Kontrollprodukts kryokonserviert worden waren, hergestellt wurde.

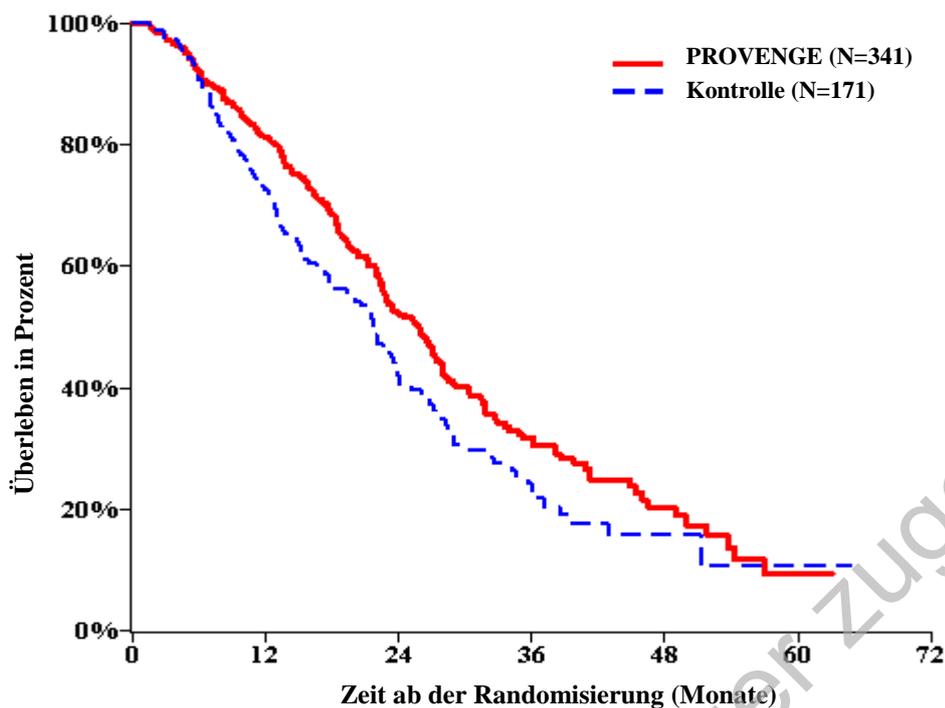
### IMPACT-Studie

Bei der IMPACT-Studie handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie bei Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Zugelassen wurden Patienten, die eine metastasierende Erkrankung der Weichteilgewebe und/oder Knochen zeigten, bei gleichzeitigen aktuellen oder früheren Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung trotz operativer oder medikamentöser Kastration, was durch eine Verschlechterung der Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Werte im Serum und/oder der Knochen- oder Weichteilerkrankung angezeigt wurde, und die einen Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1 aufwiesen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten viszerale Metastasen (Leber, Lunge oder Gehirn), maligne Pleuraergüsse oder maligne Aszites, pathologische Frakturen der Röhrenknochen, drohende pathologische Frakturen der Röhrenknochen, (kortikale Erosion bei der Röntgenuntersuchung >50 %), Rückenmarkskompression, mäßige bis schwere prostatakrebsbedingte Schmerzen und Verwendung von Narkotika für krebsbedingte Schmerzen sowie Chemotherapie mindestens 3 Monate vor der Randomisierung. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zum objektiven Fortschreiten der Krankheit, die Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands und die PSA-Verdoppelungszeit (PSADT).

Insgesamt wurden 512 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Provenge (n=341) oder einer Kontrolle (n=171) zugeordnet. Das Medianalter lag bei 71 Jahren, 90 % der Patienten waren europäischer Abstammung, und alle hatten eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten. Bei 35 Prozent der Patienten war eine radikale Prostatektomie durchgeführt worden, 54 % hatten eine lokale Strahlentherapie und 82 % eine kombinierte Androgenblockade erhalten. Alle Patienten hatten zu Studienbeginn Testosteronwerte <50 ng/ml. 48 % der Patienten erhielten Bisphosphonate und 18 % hatten zuvor bereits eine Chemotherapie wie etwa Docetaxel erhalten. 82 % der Patienten wiesen einen ECOG-Leistungsstatus von 0 auf; 75 % zeigten einen Gleason-Wert ≤7; 44 % litten an einer Beteiligung der Knochen und Weichteilgewebe; 48 % hatten nur eine Knochenbeteiligung; 7 % hatten nur eine Weichteilbeteiligung; und 43 % zeigten mehr als 10 Knochenmetastasen.

Bei den mit Provenge behandelten Patienten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens beobachtet, bei einer 22,5 %igen Reduktion des Sterberisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Von den Patienten im Kontrollarm wechselten 64 % zu einer Behandlung mit einer autologen, zellulären Immunprüftherapie über, die aus Zellen hergestellt wurde, welche zum Zeitpunkt der Zubereitung der Kontrolle kryokonserviert worden waren; es erfolgte keine randomisierte Zuordnung der Patienten zu einer nachfolgenden autologen, zellulären Immuntherapie.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurve, IMPACT-Studie



Eine retrospektive Untergruppenanalyse deutet auf einen größeren Behandlungseffekt mit Provenge bei Patienten mit einem PSA bei Studienbeginn  $< 22,1$  ng/ml hin [HR= 0,521 (95 % KI: 0,309; 0,879)]. Zwischenergebnisse wurden bei Patienten mit einem PSA-Wert bei Studienbeginn  $> 22,1$  bis  $50,1$  ng/ml [HR=0,685 (95 % KI: 0,431; 1,088)] und bei Patienten mit einem PSA  $> 50,1$  bis  $134,1$  ng/ml [HR=0,819 (95 % KI: 0,532; 1,262)] beobachtet. Ein geringer Behandlungseffekt war bei Patienten mit einem PSA bei Studienbeginn  $> 134,1$  ng/ml [HR=0,853 (95 % KI: 0,554; 1,315)] zu sehen.

Analysen der Zeit bis zum objektiven Fortschreiten der Erkrankung, der Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands oder der PSA-Verdoppelungszeit (PSADT) zeigten keine statistische Signifikanz.

#### Unterstützende Studien

Studie D9901 war eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die keine krebbedingten Schmerzen hatten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, welcher statistisch nicht signifikant war. Das Gesamtüberleben war kein Studienendpunkt, wurde aber in einer vorher festgelegten Analyse ausgewertet. Die mit Provenge behandelten Patienten hatten im Vergleich zur Kontrolle einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil.

Eine dritte Studie, D9902A, die ein ähnliches Design hatte wie Studie D9901, wurde vor der Komplettierung der geplanten Patienteneinschlüsse, basierend auf den Ergebnissen der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung in Studie D9901, beendet. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und der sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Keiner der Endpunkte erreichte eine statistische Signifikanz.

#### Zusammenfassung der Studienergebnisse

Tabelle 2 präsentiert die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, die in IMPACT, Studie D9901 und Studie D9902A beobachtet wurden.

**Tabelle 2 Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (alle Patienten je nach Randomisierung)**

|                                     | IMPACT                            |                      | D9901                             |                      | D9902A                            |                      |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                                     | Provenge<br>(N=341)               | Kontrolle<br>(N=171) | Provenge<br>(N=82)                | Kontrolle<br>(N=45)  | Provenge<br>(N=65)                | Kontrolle<br>(N=33)  |
| Gesamtüberleben                     |                                   |                      |                                   |                      |                                   |                      |
| Median, Monate<br>(95 % KI)         | 25,8<br>(22,8; 27,7)              | 21,7<br>(17,7; 23,8) | 25,9<br>(20,0; 32,4)              | 21,4<br>(12,3; 25,8) | 19,0<br>(13,6; 31,9)              | 15,7<br>(12,8; 25,4) |
| Risikoquotient<br>(HR)<br>(95 % KI) | 0,775 <sup>a</sup> (0,614; 0,979) |                      | 0,586 <sup>b</sup> (0,388; 0,884) |                      | 0,786 <sup>b</sup> (0,484; 1,278) |                      |
| p-Wert                              | 0,032 <sup>a</sup>                |                      | 0,010 <sup>c</sup>                |                      | 0,331 <sup>c</sup>                |                      |
| 36-Monate-<br>Überlebensrate<br>(%) | 32 %                              | 23 %                 | 34 %                              | 11 %                 | 32 %                              | 21 %                 |

<sup>a</sup> Risikoquotient und p-Wert basierend auf dem Cox-Modell, angepasst für PSA (ln) und LDH (ln) sowie stratifiziert nach Bisphosphonat-Anwendung, Anzahl von Knochenmetastasen und primärem Gleason-Wert.

<sup>b</sup> Risikoquotient basierend auf dem nicht angepassten Cox-Modell.

<sup>c</sup> p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Provenge eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Provenge ist eine autologe Zelltherapie. Aufgrund der Beschaffenheit von Provenge sind konventionelle Studien zu Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur Toxikologie, Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Natriumlactat  
Kaliumchlorid  
Calciumchlorid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Im isolierten Behälter

18 Stunden

#### Nach der Entnahme aus dem isolierten Behälter

Das Arzneimittel sollte umgehend verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, sollten die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs 3 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) nicht überschreiten.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Beutel im isolierten Behälter aufbewahren, um die korrekte Lagertemperatur (2°C-8°C) bis zur Infusion einzuhalten.

Den Behälter nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

250 ml Dispersion in einem Beutel (atmungsaktiver Polyolefin-Trilaminat-Beutel mit 3 Probenanschlüssen (2 Spike-Anschlüsse und 1 Anschluss mit versiegelten Schläuchen)).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Provenge ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Die Identität des Patienten muss mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmen.

Provenge wird nicht auf übertragbare Infektionserreger geprüft. Das Leukapheresematerial jedes Patienten wird auf übertragbare Infektionserreger in Übereinstimmung mit den geltenden Anforderungen des Mitgliedslandes getestet. Da Provenge jedoch ein autologes Präparat ist, schließt ein positives Testergebnis die Herstellung des Produkts nicht aus. Das Leukapheresematerial des Patienten kann daher mit dem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten auf das medizinische Fachpersonal, von dem das Produkt gehandhabt wird, verbunden sein. Das medizinische Fachpersonal sollte deshalb beim Umgang mit Leukapheresematerial oder Provenge entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Hinweise zur Handhabung:

##### *Vor der Handhabung und Verabreichung von Provenge*

- Provenge wird direkt an die medizinische Einrichtung, in der die Infusion verabreicht werden soll, versandt. Der Infusionsbeutel wird in einem isolierten Polyurethanbehälter untergebracht und in eine Versandkiste abgepackt. Der isolierte Behälter und die darin befindlichen Gelpacks sollen die geeignete Transport- und Lagertemperatur von Provenge bis zur Infusion einhalten. Nicht bestrahlen.
- Der äußere Versandkarton sollte geöffnet werden, um das Produkt und die patientenspezifischen Etiketten auf der Oberseite des isolierten Behälters zu überprüfen. Nehmen Sie den isolierten Behälter erst dann aus dem Versandkarton und öffnen Sie den Deckel des isolierten Behälters nur, wenn der Patient für die Infusion bereit ist.

##### *Herstellung der Infusion*

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung..

##### Was vor der Infusion zu überprüfen ist

- Es muss sichergestellt werden, dass das Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“, das die Patienten-Kennnummern, das Ablaufdatum und den Ablaufzeitpunkt

sowie den Status (für die Infusion genehmigt oder zurückgewiesen) beinhaltet, vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde.

- Es muss sichergestellt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt.
- Sobald der Patient für die Infusion vorbereitet ist und das Formular „Nachweis über den GENEHMIGTEN Status des Endprodukts“ erhalten wurde, sollte der Provenge-Beutel aus dem isolierten Behälter genommen werden und auf undichte Stellen, äußere Beschädigung, Fremdstoffpartikel oder Klümpchen/Gerinnel untersucht werden.
- Der Beutelinhalt hat ein leicht trübes und creme- bis rosafarbenes Aussehen. Der Inhalt des Beutels sollte vorsichtig gemischt und resuspendiert werden, und dabei auf Klümpchen und Gerinnel kontrolliert werden. Kleine Klümpchen aus Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.
- Falls der Provenge-Beutel eine undichte Stelle hat, beschädigt ist oder falls auch nach vorsichtigem manuellen Mischen im Beutel weiterhin Partikel oder Klümpchen vorhanden sind, **darf** das Produkt **nicht angewendet werden**.

#### *Verabreichung*

- Mit der Infusion muss vor Ablauf des auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ und auf dem Beuteletikett angegebenen Verfalldatums und -zeitpunkts begonnen werden. **Infusion nicht mit abgelaufenem Provenge einleiten.**
- Nur einer der 2 Spike-Anschlüsse sollte verwendet werden, wobei er nicht vor der Verabreichung geöffnet werden darf, um eine Kontaminierung zu vermeiden.
- Provenge wird über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten durch eine großlumige Nadel, die für die Transfusion von roten Blutkörperchen geeignet ist, infundiert. Dieses periphere Verabreichungssystem wird in der klinischen Praxis häufig für die Transfusion von Blutkomponenten verwendet. **Keinen Zellfilter für die Infusion verwenden.** Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels sollte verabreicht werden.
- Falls die Infusion mit Provenge unterbrochen werden muss, sollte sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde.

#### *Nach der Infusion*

- Nach Abschluss der Infusion sollte das patientenspezifische Etikett vom Infusionsbeutel abgenommen und auf die Patientenakte geklebt werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Großbritannien

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/867/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Niederlande

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor Provenge in jedem Mitgliedsstaat auf den Markt gebracht wird, stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde ab. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart mit der zuständigen nationalen Behörde auch die Anforderungen für eine vorherige Prüfung der Apheresezentren und Schulungskurse für medizinisches Fachpersonal bezüglich der Anwendung von Provenge.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, das Provenge voraussichtlich verschreiben oder anwenden wird, Folgendes erhält:

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
2. Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal
3. Checklisten für die Provenge-Behandlung
4. Apheresekatheter-Pflegeblätter
5. Informationsmaterial für Patienten
6. Patientenausweis zur Aufzeichnung der geplante Leukapherese- und Infusionstermine

Das Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal wird die folgenden Kernelemente enthalten:

- Trainingsabschlussformular, wie mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbart
- Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Provenge
- Spezifische Anforderungen bezüglich der Handhabung und Verabreichung von Provenge
- Anforderungen bezüglich der chargenbezogenen Rückverfolgbarkeit
- Die Notwendigkeit, den Patienten Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen und die Verwendung des Patientenausweises zu erklären
- Das Vorhandensein des EU-Registers für Patienten, die eine Behandlung für metastasierendes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom erhalten haben, und wie die Patienten in dieses Register einzutragen sind.

Das Informationsmaterial für Patienten und/oder Pflegepersonal soll Folgendes erläutern:

- Das Leukaphereseverfahren
- Den Provenge-Behandlungsprozess

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung  | Fällig am  |
|---|--|
| Einrichtung und Führung eines EU-basierten Beobachtungsregisters von Männern mit mCRPC, um die Gesamtüberlebenszeit, das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls oder Myokardinfarkts nach der Behandlung mit Provenge sowie andere identifizierte und potenzielle Risiken zu evaluieren (Beobachtungsstudie P13-1) | Vorlage des Studienprotokolls mit dem ersten PSUR<br>Vorlage von Zwischendaten in jedem PSUR<br>Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 31. Dezember 2018 |
| Vorlage von Daten vom US-basierten Beobachtungsregister (PROCEED, Studie P10-3)   | Vorlage von Zwischendaten in jedem PSUR<br>Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 30. September 2016   |
| Einreichung der Ergebnisse aus der Studie P-11, einer   | Abschlussbericht zur Studie bis  |

|  |  |
|--|--|
| <p>randomisierten Doppelblindstudie zur Evaluierung von Provenge versus Placebo bei Patienten mit nicht metastasierendem Prostatakarzinom, die nach der radikalen Prostatektomie einen Anstieg des PSA-Wertes zeigen</p>   | <p>spätestens 31. Dezember 2020</p>  |
| <p>Durchführung der Studie P12-1 zur Evaluierung von Kennzeichen, die eine positive bildgebende Untersuchung im Hinblick auf Fernmetastasen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vorhersagen. Die Studie sollte eine Zusammenfassung von Patientencharakteristika bei der Baseline-Untersuchung bieten, wie etwa PSA-Wert und PSA-Verdopplungszeit, Anzahl der Patienten, bei denen sich Metastasen bilden, und Wirksamkeitsparameter nach Folgetherapien, einschließlich PSA-Progression, PSA-progressionsfreien Überlebens, Zeit bis zum nächsten Mittel der Wahl und Gesamtüberlebenszeit.</p> | <p>Vorlage des Studienprotokolls innerhalb 1 Monats nach der Genehmigung<br/>         Jährliche Aktualisierung der Ergebnisse aus der Studie<br/>         Abschlussbericht zur Studie bis spätestens 31. Dezember 2019</p> |

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ISOLIERTER BEHÄLTER AUS POLYURETHAN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROVENGE  $50 \times 10^6$  CD54<sup>+</sup>-Zellen/250°ml Infusionsdispersion.

Autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel enthält autologe, mononukleäre Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF (prostataspezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor), mit mindestens  $50 \times 10^6$  autologen CD54<sup>+</sup>-Zellen .

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid.

Natriumlactat

Kaliumchlorid

Calciumchlorid.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Inhalt des Beutels vorsichtig mischen und resuspendieren.

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Infusion.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

Nehmen Sie den isolierten oberen Deckel erst ab und öffnen Sie den isolierten Behälter nur, wenn die beiden folgenden Ereignisse eingetreten sind:

- Das Statusformular, in dem bestätigt wird, dass das Produkt GENEHMIGT wurde, liegt vor.
- Der Patient ist anwesend und für die Infusion bereit.

Infusion nicht einleiten, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist, nach dreistündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur (25 °C) oder wenn auch nach vorsichtigem manuellen Mischen noch Partikel/Klumpchen sichtbar sind.

## 8. VERFALLDATUM

Verfalldatum {TT Monat JJJJ, Verfallzeitpunkt {hh: mm}, Zeitzone

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Den Beutel im isolierten Behälter aufbewahren, um die korrekte Lagertemperatur (2°C-8°C) bis zur Infusion einzuhalten.

Den Behälter nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Großbritannien

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/867/001

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Charge/COI {Chargenbezeichnung/chargenbezogene Rückverfolgbarkeit}

Vorname, erster Buchstabe des zweiten Vornamens, Familienname {Patientenname}

Geburtsdatum {Geburtsdatum des Patienten}

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### INFUSIONSBEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROVENGE  $50 \times 10^6$  CD54<sup>+</sup>-Zellen/250<sup>o</sup>ml Infusionsdispersion

Autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel enthält autologe, mononukleäre Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF (prostataspezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor), mit mindestens  $50 \times 10^6$  autologen CD54<sup>+</sup>-Zellen .

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid

Natriumlactat

Kaliumchlorid

Calciumchlorid.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Inhalt des Beutels vorsichtig mischen und resuspendieren.

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Infusion.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

Infusion nicht einleiten, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist, nach dreistündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur (25 °C) oder wenn auch nach vorsichtigem manuellen Mischen noch

Partikel/Klumpchen sichtbar sind.

**8. VERFALLDATUM**

Verfalldatum {TT Monat JJJJ, Verfallzeitpunkt {hh:mm}, Zeitzone

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Den Beutel im isolierten Behälter aufbewahren, um die korrekte Lagertemperatur bis zur Infusion einzuhalten (2°C-8°C).

Den Behälter nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Großbritannien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)****13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Charge/COI {Chargenbezeichnung/chargenbezogene Rückverfolgbarkeit}  
Vorname, erster Buchstabe des zweiten Vornamens, Familienname {Patientenname}  
Geburtsdatum {Geburtsdatum des Patienten}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup>-Zellen/250 ml Infusionsdispersion

Autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ - Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Provenge und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Provenge erhalten?
3. Wie wird Provenge verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Provenge aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Provenge und wofür wird es angewendet?

Provenge wird angewendet, um Ihren Prostatakrebs zu behandeln. Es besteht aus Immunzellen (Teil Ihres körpereigenen natürlichen Abwehrsystems), die aus Ihrem eigenen Blut gewonnen werden (auch autologe Immunzellen genannt). Diese Immunzellen werden danach in einer speziellen Produktionsanlage mit einem Antigen (ein Protein, das Ihr Immunsystem stimulieren kann) vermischt. Provenge wird als Tropf (Infusion) in Ihre Vene verabreicht und wirkt, indem es Ihren Immunzellen hilft, Prostatakrebszellen zu erkennen und anzugreifen.

Provenge wird bei Patienten, bei denen eine chemotherapeutische Behandlung als nicht geeignet erscheint, zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt, der sich außerhalb der Prostata, jedoch nicht in die Leber, die Lunge oder das Gehirn ausgebreitet hat und nicht mehr auf Arzneimittel, die die Spiegel des männlichen Hormons Testosteron senken, anspricht.

#### 2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Provenge erhalten?

##### Provenge darf nicht angewendet werden

wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer der unten angeführten Erkrankungen leiden, da Sie während und nach Ihrer Infusion sorgfältig überwacht werden müssen:

- Eine Infektion, von der Ihr ganzer Körper betroffen ist (z. B. Sepsis, die sich in Form von Fieber, beschleunigtem Herzschlag und verstärkter Atmung äußert)

- Schlaganfall in der Krankengeschichte
- Eine Herzkrankheit, etwa blockierte Blutgefäße, die zu einem Herzanfall führen könnte.
- Ihr Immunsystem ist geschwächt (die Fähigkeit Ihres Immunsystems, Infektionen zu bekämpfen, ist reduziert) oder Sie nehmen immunhemmende Arzneimittel (wie etwa jene zur Behandlung oder Vorbeugung von Organabstoßungen sowie gewisse Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).
- Sie halten eine natriumarme/kaliumarme Diät ein oder haben eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Es ist möglich, dass Ihr Arzt aufgrund einer oder mehrerer dieser Erkrankungen entscheidet, dass Provenge nicht für Sie geeignet ist.

Am **ersten Tag der Infusion** kann Provenge infusionsbedingte Reaktionen verursachen, wie zum Beispiel:

- hohes Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden
- Übelkeit oder Erbrechen
- Müdigkeit
- beschleunigter Herzschlag, hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Ohnmacht.

Um diese Reaktionen zu verringern, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihnen empfiehlt, Paracetamol und ein Antihistamin etwa 30 Minuten vor Ihrer Behandlung mit Provenge einzunehmen.

Wenn Sie **schwerwiegende Reaktionen während** der Infusion haben, kann Ihr Arzt die Infusion entweder verlangsamen oder abbrechen. Bei Bedarf können Ihnen auch andere Arzneimittel verabreicht werden. Wenn Sie sich während der Infusion unwohl fühlen, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mit.

Provenge wird speziell für Sie hergestellt, indem Ihr eigenes Blut verwendet wird; es darf daher nicht bei anderen Personen angewendet werden.

Provenge wird vor Gebrauch mehreren Prüfungen unterzogen, um nachzuweisen, dass es steril ist. Da es Ihnen kurz nach der Herstellung verabreicht werden muss, sind die Sterilitätsergebnisse für Provenge möglicherweise nicht immer verfügbar, bevor Sie Ihre Infusion mit Provenge erhalten. Sollten die Endergebnisse zeigen, dass Ihr Arzneimittel nicht steril war, wird Ihr Arzt benachrichtigt und Sie werden sorgfältig auf etwaige Anzeichen einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

#### **Wenn Provenge nicht verabreicht werden kann**

Unter gewissen Umständen kann es sein, dass Sie die geplante Provenge-Infusion nicht erhalten können. Das kann viele Ursachen haben, zum Beispiel wenn:

- es zum Zeitpunkt der Entnahme Ihrer Blutzellen für die Herstellung von Provenge ein Problem gibt,
- nicht genügend der richtigen Art von Zellen zur Herstellung des Arzneimittels vorhanden sind,
- das Produkt kontaminiert ist,
- sich das Eintreffen von Provenge in der Klinik, in der Sie Ihre Behandlung erhalten sollen, verzögert,
- das Produkt beim Eintreffen in der Klinik beschädigt ist; so kann zum Beispiel der Beutel, in dem sich das Produkt befindet, undicht sein oder die Zellen haben Klümpchen gebildet, die nicht aufgelöst werden können.

Falls Ihr Arzt unter diesen Umständen beschließt, dass die Behandlung fortgesetzt werden sollte, wird er oder sie dafür sorgen, dass Ihnen noch einmal Blutzellen abgenommen werden (Leukapherese), und der Herstellungsvorgang wird wiederholt werden (siehe Informationen zur Leukapherese in Abschnitt

3). In klinischen Studien benötigten etwa ein Viertel der Patienten mehr als 3 Leukaphereseverfahren, um 3 Infusionen mit Provenge zu erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

Provenge ist nur für die Anwendung bei erwachsenen Männern bestimmt. Es darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden.

### **Anwendung von Provenge zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören rezeptfreie Arzneimittel und pflanzliche Präparate.

Provenge soll Ihr Immunsystem stimulieren. Eine Behandlung mit Provenge dürfte daher für Sie nicht geeignet sein, wenn Sie derzeit andere Behandlungen erhalten, welche die Fähigkeit Ihres Immunsystems, auf Provenge zu reagieren, beeinträchtigen könnten. Dazu gehören immunhemmende Arzneimittel, wie jene zur Behandlung oder Vorbeugung von Organabstoßungen, sowie gewisse Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Falls Sie während der Behandlung mit Provenge eine Impfung benötigen, sollten Sie das zuerst mit Ihrem Arzt absprechen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Provenge ist ausschließlich für die Anwendung bei Männern bestimmt. Die Auswirkungen von Provenge auf die Zeugungsfähigkeit sind derzeit noch nicht bekannt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es kann sein, dass Sie sich nach der Infusion mit Provenge müde fühlen, dass Sie ohnmächtig werden, dass Ihnen schwindlig wird oder dass Sie unter Kopfschmerzen und Schüttelfrost leiden. Wenn es dazu kommt, sollten Sie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

### **Provenge enthält Natrium und Kalium**

Dieses Arzneimittel enthält:

- etwa 800 mg Natrium pro Infusion. Dies ist von Patienten zu berücksichtigen, die an einer Herzkrankheit leiden oder eine salzarme Diät einhalten.
- etwa 45 mg Kalium pro Infusion. Das ist von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die eine kaliumarme Diät einhalten, zu berücksichtigen.

## **3. Wie wird Provenge verabreicht?**

Provenge kann nur von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal, die in der Anwendung dieses Arzneimittels geschult wurden, verabreicht werden. Praktische Informationen zur Handhabung und Verabreichung von Provenge für den Arzt oder das medizinische Fachpersonal sind am Ende dieser Packungsbeilage zu finden.

Da Provenge aus Ihren eigenen Blutzellen hergestellt wird, werden Ihre Zellen ungefähr 3 Tage vor jeder geplanten Infusion gewonnen. Dieses Verfahren wird 3 bis 4 Stunden dauern (siehe Abschnitt „Schritte vor der Behandlung mit Provenge“ weiter unten). Ihr Blut wird getestet, bevor die Zellen gewonnen werden (siehe Abschnitt „Tests“ weiter unten).

### **Schritte vor der Behandlung mit Provenge**

1. Der erste Schritt in Ihrer Behandlung mit Provenge besteht darin, Ihre Blutzellen zu gewinnen, um Ihre persönliche Provenge-Infusion herzustellen. Dazu gehört ein Verfahren, das als **Leukapherese** bezeichnet wird und das darin besteht, dass weiße Blutkörperchen aus Ihrem Blut, gewöhnlich aus den Venen in Ihren Armen, gewonnen werden. Eine

Maschine wird verwendet, um Blut aus einem Arm abzunehmen, die weißen Blutkörperchen zu gewinnen und das restliche Blut gewöhnlich über den anderen Arm wieder an Sie zurückzuführen. Dieses Verfahren dauert normalerweise 3–4 Stunden. Das Verfahren muss bei Ihnen mindestens dreimal durchgeführt werden, und zwar rund 3 Tage vor jeder Ihrer 3 Provenge-Infusionsbehandlungen.

2. Der zweite Schritt beinhaltet die Versendung der gewonnenen Zellen an eine spezielle Fertigungseinrichtung, wo diese Zellen mit einem Antigen gemischt werden, um sie für Ihre Infusion vorzubereiten.

### **Tests**

Bevor oder am selben Tag, an dem Ihre Zellen gewonnen werden, wird Ihnen eine Blutprobe für ein komplettes Blutbild abgenommen. Mit diesem Test wird festgestellt, ob Sie genügend Blutzellen haben, um eine sichere Durchführung der Leukapherese zu ermöglichen. Zusätzlich wird Ihr Blut auf spezifische Viren (zum Beispiel HIV-1, HIV-2, Hepatitis B und Hepatitis C) getestet werden. Diese Prüfung ist gesetzlich vorgeschrieben und soll gewährleisten, dass Ihre Blutzellen vom medizinischen Fachpersonal, das für Ihre Behandlung verantwortlich ist, sicher gehandhabt werden können. Es ist möglich, dass während Ihrer Behandlung entsprechend den lokalen oder nationalen Gepflogenheiten noch weitere komplette Blutbilder erstellt werden müssen. Sollten Sie zusätzliche Informationen zur Untersuchung Ihres Blutes benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### **Wie Provenge verabreicht wird und Dauer der Behandlung**

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen empfiehlt, Paracetamol und ein Antihistamin etwa 30 Minuten vor Ihrer Infusion einzunehmen, um die möglichen Reaktionen auf Provenge zu reduzieren.

Ihre Behandlung mit Provenge wird als Tropfinfusion in eine Ihrer Venen (intravenöse Anwendung) verabreicht.

Sie erhalten insgesamt 3 Infusionen mit Provenge, die jeweils in etwa zweiwöchigen Abständen verabreicht werden.

Die erste Infusion mit Provenge wird ca. 3 Tage nach der Zellentnahme verabreicht und dauert rund 1 Stunde (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Sie werden vor und nach der Infusion überwacht. Muss Ihre Infusion mit Provenge aus irgendeinem Grund unterbrochen werden, kann Ihr Arzt die Infusion nicht wieder aufnehmen, wenn das Arzneimittel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Sobald die Infusion abgeschlossen ist, werden Sie mindestens 30–60 Minuten lang beobachtet und überwacht. Danach können Sie nach Hause gehen.

Ihre Behandlung umfasst mindestens 6 Besuche in der Zellentnahme-Einrichtung und/oder Klinik. Es sind ein oder mehrere zusätzliche Besuche notwendig, damit Ihr Blut vor der Durchführung der Leukapherese getestet werden kann (abhängig von der üblichen Praxis in der Klinik, an der Ihre Behandlung erfolgt). Ihr Blut kann auch während Ihrer Leukapherese-Besuche geprüft werden:

Besuch 1 – Entnahme der Blutzellen (Leukapherese)

Besuch 2 – Infusion mit Provenge

Besuch 3 – Entnahme der Blutzellen (Leukapherese)

Besuch 4 – Infusion mit Provenge

Besuch 5 – Entnahme der Blutzellen (Leukapherese)

Besuch 6 – Infusion mit Provenge

Sie erhalten von Ihrem Arzt einen Plan für Ihre Zellentnahme- und Infusionstermine. Dieser Plan wird Ihrem Patientenausweis beigelegt, den Sie zu jedem Termin mitbringen sollten.

### **Versäumte Behandlung**

Es ist sehr wichtig, dass Sie pünktlich zu Ihren Terminen erscheinen. Wenn Sie einen Termin versäumen und Ihre Provenge-Infusion nicht verabreicht werden kann, ist diese nicht mehr

verwendbar. Ihr Arzt wird mit Ihnen gemeinsam neue Termine für die Zellentnahme und die Infusion vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch Provenge Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen werden weiter unten beschrieben.

##### **Infusionsbedingte Nebenwirkungen**

Es ist möglich, dass Sie während oder innerhalb von 24 nach der Infusion sehr häufige Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen und Schwindel bemerken. Zu den häufigen Symptomen gehören Ohnmachtsanfälle, eine bläuliche Verfärbung der Haut, der Lippen und/oder Nagelbette aufgrund niedriger Sauerstoffwerte im Blut, pfeifendes Atmen, hoher oder niedriger Blutdruck und Atembeschwerden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, da die Infusion möglicherweise verlangsamt oder abgebrochen werden muss. Bei Bedarf können Ihnen auch andere Arzneimittel verabreicht werden.

**Kontaktieren Sie umgehend einen Arzt**, wenn Sie **mehrere Tage nach** der Infusion eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Kurzatmigkeit, pfeifendes Atmen, Schwindel, Hautausschlag oder Fieber.

##### **Infektion**

Informieren Sie Ihren Arzt nach der Provenge-Behandlung, wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken, wie etwa Fieber oder eine erhöhte Körpertemperatur von über 38 °C, Schüttelfrost, schnellen Herzschlag, schnelles Atmen, Schwindel beim Aufstehen, Verwirrtheit oder Übelkeit/Erbrechen.

##### **Schlaganfall**

**Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, falls Sie einen plötzlichen Verlust der Sehkraft in einem Auge, Sprachstörungen, Taubheitsgefühle und/oder ein Schwächegefühl auf einer Körperseite bemerken, da alle diese Symptome auf einen Schlaganfall hinweisen können.

##### **Herzinfarkt**

**Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, wenn Sie unter Schmerzen in der Brust, Schmerzen im linken Arm und/oder Atemnot leiden, da alle diese Symptome auf einen Herzinfarkt hinweisen können.

Zu den sonstigen Nebenwirkungen mit Provenge gehören:

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):**

- Schmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Kribbeln, Taubheitsgefühl oder anormales Gefühl (Parästhesie) in der Lippengegend, im Mund oder in den Armen und/oder Beinen während der Leukapherese
- Muskelkrämpfe, Schmerzen in der Brust und niedriger Blutdruck während der Leukapherese (verursacht durch ein Mittel (Citrat), das zur Verhinderung der Blutgerinnung verwendet wird).
- Anämie (Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen) aufgrund der Leukapherese

### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):**

- grippeartige Erkrankung
- Bauchschmerzen
- Zittern
- Hautausschlag, einschließlich erheblicher juckender Ausschlag (Nesselausschlag) oder Juckreiz
- starkes Schwitzen
- Bakterien im Blut (Bakteriämie)
- reduzierter Tastsinn oder reduziertes Tastgefühl (Hypoästhesie)
- Zusammensinken eines der Knochen in der Wirbelsäule (Rückenmarkskompression)
- unregelmäßiger oder rascher Herzschlag
- Schlaganfall
- Vorübergehende Symptome eines Schlaganfalls
- Blut im Harn
- Beschwerden in der Brust
- Abnahme der Blutplättchen im Blut aufgrund der Leukapherese

### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):**

- schwere Infektion im Blut (Sepsis)
- schwere Infektion im Blut aufgrund eines kontaminierten Katheters (Kathetersepsis)
- Infektion aufgrund eines kontaminierten Katheters (katheterbedingte Infektion)
- Hautinfektion an der Stelle, wo die Tropfinfusion eingeführt wurde
- Herzinfarkt
- Symptome eines Herzinfarkts
- Anstieg eines Typs von weißen Blutkörperchen, den sogenannten eosinophilen Granulozyten
- Reaktion an der Infusionsstelle (eine Reaktion an der Hautstelle, wo die Tropfinfusion eingeführt wurde)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das im **Anhang V** aufgeführte **nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Provenge aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht nach dem Verfalldatum bzw. dem Verfallzeitpunkt, die auf dem isolierten Behälter und dem Infusionsbeutel angegeben sind.

Bewahren Sie Provenge im isolierten Behälter auf, um die korrekte Lagertemperatur (2°C-8°C) bis zur Infusion einzuhalten. Den Behälter nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nach der Entnahme aus dem isolierten Behälter muss das Arzneimittel umgehend verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, dürfen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während der Anwendung 3 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Da das Arzneimittel von einem qualifizierten Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht wird, sind diese für die korrekte Entsorgung des Produkts verantwortlich. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Provenge enthält

Der **Wirkstoff** beinhaltet autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (prostata-spezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor), mit mindestens  $50 \times 10^6$  autologen CD54<sup>+</sup>-Zellen

Die **sonstigen Bestandteile** sind Natriumchlorid, Natriumlactat, Kaliumchlorid und Calciumchlorid.

### Wie Provenge aussieht und Inhalt der Packung

Provenge ist eine leicht trübe, creme- bis rosafarbene Dispersion und wird in einem Plastikbeutel mit 3°Probenanschlüssen geliefert.

Jeder Provenge-Beutel enthält eine individuelle Infusionsbehandlung; der Behälter wird erst geöffnet, wenn Sie für die Behandlung bereit sind. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird bestätigen, dass Ihre persönlichen Daten (Name und Geburtsdatum) mit den Angaben auf dem Provenge-Behälter übereinstimmen.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Großbritannien

Tel: (0)20 7554 2222

Fax: (0)20 7554 2201

[dendreonuk@dendreon.com](mailto:dendreonuk@dendreon.com)

### Hersteller

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Niederlande

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

#### **Praktische Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal zur Handhabung und Verabreichung der Provenge-Infusionsdispersion.**

Provenge muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Prostatakrebs hat, verabreicht werden. Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebungsgeräte jederzeit zugänglich sind.

Es ist wichtig, dass Sie alle Informationen zu diesem Verfahren durchlesen, bevor Sie Provenge verabreichen.

### **Dosis und Behandlungsverlauf:**

Ein Beutel Provenge enthält autologe, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts, aktiviert mit PAP-GM-CSF (prostataspezifische saure Phosphatase verbunden mit Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierendem Faktor), mit mindestens  $50 \times 10^6$  autologen CD54<sup>+</sup>-Zellen.

Die empfohlene Behandlung beläuft sich auf 3 Dosen, die in etwa zweiwöchigen Abständen verabreicht werden. Jeder Dosis Provenge geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus. Vor der ersten Leukapherese sollte ein komplettes Blutbild (CBC) erstellt werden. Zusätzliche CBC-Tests können entsprechend den lokalen Anforderungen durchgeführt werden.

### Hinweise zur Handhabung

#### *Vor der Handhabung und Verabreichung von Provenge*

- Provenge wird direkt an die medizinische Einrichtung, in der die Infusion verabreicht werden soll, geschickt. Der Infusionsbeutel wird in einem isolierten Polyurethanbehälter untergebracht und in eine Versandkiste abgepackt. Der isolierte Behälter und die darin befindlichen Gelpacks dienen dazu, die geeignete Transport- und Lagertemperatur von Provenge bis zur Infusion einzuhalten. Nicht bestrahlen.
- Der äußere Versandkarton sollte geöffnet werden, um das Produkt und die patientenspezifische Etikette auf der Oberseite des isolierten Behälters zu überprüfen. Nehmen Sie den isolierten Behälter erst dann aus dem Versandkarton und öffnen Sie den Deckel des isolierten Behälters nur, wenn der Patient für die Infusion bereit ist.
- Provenge wird aus menschlichem Blut des betreffenden Patienten hergestellt und wird nicht auf übertragbare Infektionserreger geprüft. Das Leukapherese-material jedes Patienten wird auf übertragbare Infektionserreger in Übereinstimmung mit den geltenden lokalen Anforderungen geprüft. Da Provenge jedoch ein autologes Präparat ist, schließt ein positives Testergebnis die Herstellung des Produkts nicht aus. Provenge kann daher mit dem Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten (HIV 1 und 2, Hepatitis B und C) auf medizinisches Fachpersonal, von denen das Produkt gehandhabt wird, verbunden sein. Das medizinische Fachpersonal sollte daher beim Umgang mit Leukapherese-material oder Provenge entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

#### *Herstellung der Infusion*

- Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

#### Was vor der Infusion zu überprüfen ist

- Es muss sichergestellt werden, dass das Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“, das die Patienten-Kennnummern, das Ablaufdatum und den Ablaufzeitpunkt sowie den Status (für die Infusion genehmigt oder zurückgewiesen) beinhaltet, vom Inhaber der Zulassung erhalten wurde.
- Es muss sichergestellt werden, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Provenge-Beutel und dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ übereinstimmt.
- Sobald der Patient für die Infusion vorbereitet ist und das Formular „Nachweis über den GENEHMIGTEN Status des Endprodukts“ erhalten wurde, sollte der Provenge-Beutel aus dem isolierten Behälter genommen werden und auf undichte Stellen, äußere Beschädigung, Fremdstoffpartikel oder Klümpchen/Gerinnsel untersucht werden.
- Der Beutelinhalt hat ein leicht trübes und creme- bis rosafarbenes Aussehen. Der Inhalt des Beutels sollte vorsichtig gemischt und resuspendiert werden, wobei der Inhalt auf Klümpchen und Gerinnsel geprüft werden soll. Kleine Klümpchen aus Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.
- Falls der Provenge-Beutel eine undichte Stelle hat, beschädigt ist oder falls auch nach vorsichtigem manuellen Mischen weiterhin Partikel oder Klümpchen im Beutel vorhanden sind, **darf das Produkt nicht verwendet werden.**

### *Verabreichung*

- Mit der Infusion muss vor Ablauf des auf dem Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ und auf dem Beuteletikett angegebenen Verfalldatums und -zeitpunkts begonnen werden. **Infusion nicht mit abgelaufenem Provenge einleiten.**
- Nur einer der 2 Spike-Anschlüsse sollte verwendet werden, wobei er nicht vor der Verabreichung geöffnet werden darf, um eine Kontaminierung zu vermeiden.
- Provenge wird über einen Zeitraum von ca. 60 Minuten durch eine großlumige Nadel, die für die Transfusion von roten Blutkörperchen geeignet ist, infundiert. Dieses periphere Verabreichungssystem wird in der klinischen Praxis häufig für die Transfusion von Blutkomponenten verwendet. **Keinen Zellfilter für die Infusion verwenden.** Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels sollte verwendet werden.
- Falls die Infusion mit Provenge unterbrochen werden muss, sollte sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel mehr als 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt wurde.

### *Nach der Infusion*

- Nach Abschluss der Infusion sollte das patientenspezifische Etikett vom Infusionsbeutel abgenommen und auf die Patientenakte geklebt werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **WICHTIG – Provenge nicht infundieren, falls**

- Sie das Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ nicht erhalten haben.
- das Formular „Nachweis über den Status des Endprodukts“ mit ZURÜCKGEWIESEN gekennzeichnet ist.
- Verfalldatum und -zeitpunkt abgelaufen sind.
- die essentiellen eindeutigen Patientendaten auf dem Infusionsbeutel nicht mit jenen des vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- die Unversehrtheit des Produkts auf irgendeine Weise beeinträchtigt wurde (der Infusionsbeutel ist beschädigt, läuft aus oder nach vorsichtigem manuellen Mischen sind im Beutel weiterhin Partikel/Klumpchen vorhanden).

### **Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Provenge ist im isolierten Behälter, der zur medizinischen Einrichtung versandt wird, in der die Infusion verabreicht wird, 18 Stunden lang haltbar. Den Beutel im isolierten Behälter aufbewahren, um die korrekte Lagertemperatur (2°C-8°C) bis zur Infusion einzuhalten. Den Behälter nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nach der Entnahme aus dem isolierten Behälter sollte Provenge umgehend verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, dürfen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen 3 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) nicht überschreiten.

### **Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.