

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Provenge 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersión para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Una bolsa contiene células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (fosfatasa ácida prostática-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), incluyendo un mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autologas.

La composición celular y el número de células en cada dosis de Provenge varía en función del procedimiento de leucoaféresis al que se somete el paciente. Además de las células presentadoras de antígeno (CPA), el producto final contiene linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK (citotóxicos naturales, CN) y otras células.

Excipientes con efecto conocido:

El medicamento contiene, aproximadamente, 800 mg de sodio y 45 mg de potasio por cada perfusión.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

La dispersión tiene un aspecto ligeramente turbio, de un color entre crema y rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Provenge está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático (no visceral) en varones adultos en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.

4.2 Posología y forma de administración

Provenge se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento médico del cáncer de próstata y en un entorno en el que se garantice la disposición de un equipo de reanimación.

Posología

Una dosis de Provenge contiene un mínimo de 50×10^6 células CD54⁺ autólogas activadas con FAP-GM-CSF, suspendidas en 250 ml de inyección de Ringer lactato en una bolsa de poliolefina precintada específica del paciente.

El ciclo de tratamiento recomendado es de 3 dosis en intervalos aproximados de dos semanas. Se lleva a cabo un procedimiento de leucoaféresis estándar alrededor de 3 días antes de la fecha programada de administración de cada dosis de Provenge. Antes del primer procedimiento de leucoaféresis, se debe realizar un hemograma completo (HC) cuyo resultado se debe situar en un intervalo aceptable según el centro local. Los HC adicionales se efectuarán de conformidad con los requisitos locales.

Si, por cualquier motivo, el paciente no puede recibir una perfusión de Provenge programada, se tiene que someter a una leucoaféresis adicional si se desea continuar con el ciclo de tratamiento. En los ensayos clínicos controlados, el 25,4% de los pacientes tratados con Provenge necesitaron someterse a más de tres procesos de leucoaféresis con el fin de recibir 3 infusiones. En la experiencia tras la comercialización de más de 5.000 pacientes tratados, esta incidencia se sitúa en torno al 19% (ver sección 4.4). Se debe informar a los pacientes de esta posibilidad antes de comenzar con la terapia. En los ensayos clínicos controlados, el intervalo de dosificación se situó entre 1 y 15 semanas (ver sección 5.1).

Premedicación

En los estudios clínicos se observaron, de manera frecuente, reacciones agudas a la perfusión tales como escalofríos, fatiga, fiebre, náuseas y dolor en las articulaciones. Por este motivo, en estudios clínicos, se administraron paracetamol y antihistamínicos antes de la perfusión para mitigar estas reacciones.

Con el fin de minimizar potenciales reacciones agudas a la infusión como escalofríos y/o fiebre, se recomienda que los pacientes reciban paracetamol y antihistamínicos por vía oral alrededor de 30 minutos antes de la administración de Provenge. Las dosis de paracetamol y antihistamínicos se deben proporcionar de conformidad con la práctica local.

En caso de que se administre una premedicación, es necesario considerar el estado del paciente y las posibles contraindicaciones/interacciones.

Ajuste de la dosis

Si se produce una reacción aguda a la perfusión, ésta se puede interrumpir o ralentizar, dependiendo de la gravedad de la reacción. Se debe administrar una terapia médica adecuada, que puede incluir paracetamol, bloqueantes H1 y/o H2 por vía intravenosa y petidina intravenosa a dosis bajas, según sea necesario.

En los ensayos clínicos controlados, el 23,8% de los pacientes tratados con Provenge necesitaron utilizar opioides (una única dosis de petidina) el día de la perfusión a causa de reacciones a la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8).

En caso de tener que interrumpir la perfusión de Provenge, no se debe reanudar si la bolsa de la infusión se ha mantenido a temperatura ambiente (25°C) durante más de 3 horas (ver sección 6.3).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en la población de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con Provenge en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden realizar recomendaciones específicas acerca de la dosis en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hiperpotasiemia y/o en una dieta baja en potasio

No se han realizado estudios específicos con Provenge en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario tener en cuenta el contenido de potasio por cada perfusión si se administra a pacientes con insuficiencia renal y/o que siguen una dieta baja en potasio. La hiperpotasiemia se debe corregir con anterioridad a la administración de Provenge (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso relevante para Provenge en la población pediátrica en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático (no visceral) en varones adultos en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.

Forma de administración

Provenge está indicado solo para uso autólogo a través de perfusión intravenosa.

Este medicamento se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un periodo de alrededor de 60 minutos. Es necesario administrar el volumen de la bolsa en su totalidad. No se debe utilizar un filtro celular. Se ha de llevar a cabo el registro de las constantes vitales con un mínimo de 30 minutos antes y 30 minutos después de cada perfusión. Los pacientes deben observarse durante, al menos, 30 minutos después de cada perfusión. Los médicos deberán considerar someter a los sujetos con enfermedad cardiovascular o aquellos en riesgo de isquemia cardíaca a un seguimiento de, por lo menos, 60 minutos después de cada perfusión registrando las constantes vitales a los 30 y 60 minutos después de la perfusión.

En caso de tener que interrumpir la perfusión de Provenge, no se debe reanudar si la bolsa de la perfusión se ha mantenido a temperatura ambiente (25° C) durante más de 3 horas.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

No se han llevado a cabo pruebas para determinar la posible transmisión de enfermedades infecciosas a través de Provenge y, por tanto, existe el riesgo de contagio a profesionales sanitarios que manipulen el producto. Se deben tomar las precauciones apropiadas durante la manipulación de este medicamento (ver sección 4.4).

Se debe confirmar la recepción del formulario de Notificación de disposición del producto final AUTORIZADO del titular de la autorización de comercialización y que el producto no ha caducado (ver sección 6.6).

Con anterioridad a la perfusión, se debe verificar que la identidad del paciente coincide con la información específica y exclusiva del paciente que se encuentra en la bolsa de Provenge y en el formulario de Notificación de disposición del producto final.

La bolsa se debe extraer del envase de poliuretano aislado y se debe inspeccionar en busca de filtraciones, daños externos, partículas extrañas o cúmulos/coágulos.

El contenido de la bolsa tendrá un aspecto ligeramente turbio, de un color entre crema y rosa. Mezcle con suavidad y vuelva a suspender los contenidos de la bolsa, inspeccionando para la presencia de partículas, cúmulos o coágulos. Los pequeños cúmulos de material celular se deben dispersar con un suave mezclado manual.

No administrar en caso de filtración durante la manipulación o si se observan partículas o cúmulos en la bolsa.

Para consultar las instrucciones completas de preparación y manipulación de Provenge, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Provenge está indicado solo para uso autólogo y no se debe administrar a otros pacientes bajo ninguna circunstancia. Con anterioridad a la perfusión, se debe verificar que la identidad del paciente coincide con la información específica y exclusiva del paciente que se encuentra en la bolsa de Provenge y en el formulario de Notificación de disposición del producto final (ver secciones 4.2 y 6.6).

Reacciones agudas a la perfusión

Se han observado reacciones agudas a la perfusión en pacientes tratados con Provenge. Las reacciones agudas a la perfusión (notificadas en 1 día de la perfusión) incluían, aunque no se limitaban a, fiebre, escalofríos, acontecimientos respiratorios (disnea, hipoxia y broncoespasmo), náuseas, vómitos, fatiga, hipertensión y taquicardia. Si se produce una reacción aguda a la perfusión, se puede reducir la velocidad de perfusión o detenerla, dependiendo de la gravedad de la reacción. Se debe administrar la terapia médica apropiada según sea necesario.

En los ensayos clínicos controlados, el 23,8% de los pacientes tratados con Provenge necesitaron utilizar opioides (una única dosis de petidina) el día de la perfusión a causa de reacciones a la perfusión (ver secciones 4.2 y 4.8)

Se debe realizar un seguimiento minucioso de los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares (ver sección 4.8).

Infección

Se excluyó de los ensayos clínicos controlados a los pacientes con serologías positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] 1 y 2, virus linfotrópico humano de células T [VLHT] de tipo 1 y hepatitis B y C. No hay datos disponibles con respecto a estos pacientes.

Es necesario retrasar la administración de Provenge en pacientes con infección sistémica activa hasta su resolución. Se han observado infecciones graves, incluida septicemia, en pacientes tratados con Provenge. La septicemia y algunas infecciones graves se relacionaron con el uso de catéteres venosos centrales (CVC). Con el fin de reducir el riesgo de infecciones asociadas al catéter, es necesario considerar el uso de CVC solo para pacientes con acceso venoso periférico deficiente. Asimismo, se debe realizar un seguimiento minucioso de pacientes con signos y síntomas de infección.

Acontecimientos embólicos y trombóticos.

Provenge se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos embólicos y trombóticos.

Enfermedad cerebrovascular

En los ensayos clínicos controlados, se observaron acontecimientos cerebrovasculares (ictus hemorrágicos e isquémicos) en el 3,5% de los pacientes del grupo de Provenge frente al 2,6% del grupo control pero se desconoce su significación clínica.

Trastornos cardiovasculares

En los ensayos clínicos controlados, se observaron infartos de miocardio en el 0,8% de los pacientes del grupo de Provenge frente al 0,3% del grupo control pero se desconoce su significación clínica.

Pacientes inmunodeprimidos

Provenge se debe utilizar con precaución en pacientes inmunodeprimidos en general, incluyendo los pacientes que reciban un tratamiento inmunosupresor sistémico, tras considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de cada sujeto. No hay datos disponibles con respecto a estos pacientes.

Análisis microbiológico

Provenge se libera en forma de perfusión en base a los resultados microbianos y de esterilidad obtenidos de diversas pruebas: la determinación de la contaminación microbiana por tinción de Gram, contenido de endotoxina y esterilización en curso con 2 días de incubación para determinar la ausencia de crecimiento microbiano. Los resultados de la prueba de esterilidad final (7 días de incubación) no estarán disponibles en el momento de la perfusión. Si los resultados de esterilidad son positivos con respecto a la contaminación microbiana tras aprobar Provenge para perfusión, el titular de la autorización de comercialización notificará al médico tratante y puede solicitar información adicional del facultativo con el fin de establecer el origen de dicha contaminación. El médico debe monitorizar y/o tratar al paciente según corresponda.

Precauciones de manipulación para el control de enfermedades infecciosas

Provenge se prepara a partir de la sangre humana del paciente en cuestión y no se somete a pruebas para determinar la posible transmisión de agentes infecciosos. La transmisión de agentes infecciosos se evalúa en el material obtenido por leucoaféresis de conformidad con los requisitos aplicables de los Estados Miembros. No obstante, como Provenge es un producto autólogo, un resultado positivo no descarta la fabricación del mismo. Por tanto, el material extraído por leucoaféresis y Provenge pueden suponer un riesgo de transmisión de virus infecciosos (VIH 1 y 2, hepatitis B y C) a los profesionales sanitarios que manipulen el producto. Por ello, el personal sanitario debe tomar las medidas de precaución apropiadas durante la manipulación del material de la leucoaféresis o Provenge.

Asimismo, existe una pequeña posibilidad/riesgo de transmitir virus infecciosos a un paciente si no es el sujeto para el que está destinado el producto. Por ello, resulta de vital importancia que los procedimientos de manipulación y administración del producto se sigan de la forma más precisa (ver sección 6.6). Se recomienda encarecidamente que, al completar cada perfusión de Provenge, la etiqueta específica del paciente que se encuentra en la bolsa de la perfusión y en la que se detalla el nombre del paciente, nombre del producto y número de lote del producto de la cadena de identidad (CDI) se extraiga y se adjunte a la historia clínica del paciente con el fin de mantener un vínculo entre el sujeto y el lote del producto.

Casos en los que no es posible administrar Provenge mediante perfusión

En algunos casos, es posible que el paciente no pueda recibir la perfusión de Provenge programada. Esto puede ocurrir si no se satisfacen los criterios de liberación durante la fabricación, se excede el tiempo de caducidad o el paciente no puede cumplir con el tiempo de perfusión programado. En estas circunstancias, el paciente puede someterse a un proceso de leucoaféresis adicional si se desea continuar con el tratamiento. Se recomienda que el intervalo mínimo entre las distintas leucoaféresis sea de, al menos, 2 semanas. En los ensayos clínicos controlados, el 25,4% de los pacientes tratados con Provenge necesitaron someterse a más de tres procesos de leucoaféresis con el fin de recibir 3 infusiones. En la experiencia tras la comercialización de más de 5.000 pacientes tratados, esta incidencia se sitúa en torno al 19% (ver sección 4.2).

Vacunación

No se han estudiado los posibles beneficios y riesgos de la vacunación de los pacientes durante el tratamiento con Provenge. Por tanto, se debe considerar cuidadosamente el uso de vacunas de virus inactivados o vivos atenuados durante el tratamiento con Provenge.

Materiales educativos

Todos los médicos que tengan la intención de prescribir Provenge deben revisar el material educativo y firmar el formulario de verificación de formación. Asimismo, los facultativos deben proporcionar dicho material educativo al paciente junto con el prospecto y la Tarjeta de alerta para el paciente.

Contenido de sodio y potasio

Este medicamento contiene aproximadamente 800 mg de sodio por cada perfusión. Es necesario tener en cuenta esta información en pacientes que siguen una dieta baja en sodio. El producto también contiene alrededor de 45 mg de potasio por cada perfusión. Es necesario tener en cuenta esta información en pacientes con una función renal reducida o que siguen una dieta baja en potasio.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hiperpotasiemia

Es necesario tener en cuenta el contenido de sodio y potasio por cada perfusión si se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular y/o insuficiencia renal. La hiperpotasiemia se debe corregir con anterioridad a la administración de Provenge (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Provenge.

Provenge se ha diseñado para estimular el sistema inmunitario. Se excluyó de los ensayos clínicos controlados a los pacientes inmunodeprimidos y a aquellos en tratamiento inmunosupresor sistémico. El uso concurrente de agentes inmunosupresores (tales como corticosteroides sistémicos) puede alterar su eficacia y/o seguridad. Por tanto, es necesario evitar el uso concurrente de agentes inmunosupresores (tales como corticosteroides sistémicos) durante el tratamiento con Provenge. Se debe realizar una evaluación minuciosa de los pacientes para determinar si resulta apropiado, desde el punto de vista médico, interrumpir la administración de medicamentos inmunosupresores antes del tratamiento con Provenge (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Provenge no está indicado para su uso en mujeres.

Lactancia

Provenge no está indicado para su uso en mujeres.

Fertilidad

Se desconoce su efecto en la fertilidad masculina.

Los estudios convencionales sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo no se consideran relevantes por el carácter y la indicación clínica de uso de este producto de terapia celular autóloga.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Provenge sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que puede causar fatiga, mareos, síncope, escalofríos y cefalea. Se recomienda a los pacientes evitar conducir o utilizar máquinas si desarrollan estos síntomas después de tomar la perfusión.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad de Provenge se basa en los datos extraídos de 601 pacientes con cáncer de próstata de cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados (3 estudios sobre el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y 1 estudio acerca del cáncer de próstata dependiente de andrógenos) y la vigilancia tras la comercialización.

Las posibles reacciones adversas graves son reacciones agudas a la perfusión, septicemia por catéter, bacteriemia estafilocócica, infarto de miocardio y acontecimientos cerebrovasculares.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son escalofríos, fatiga, pirexia, náuseas, artralgia, cefalea y vómitos.

En un estudio fundamental, aleatorizado y controlado (D9902B, IMPACT, ver sección 5.1) se interrumpió la administración de Provenge en 1,5% de los pacientes debido a reacciones adversas. Algunos pacientes desarrollaron infecciones, incluida septicemia. Asimismo, también se produjeron infecciones originadas por productos contaminados en algunos pacientes. Como resultado, un reducido número de estos pacientes suspendieron el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

La lista de reacciones adversas a continuación se basa en la experiencia obtenida a partir de ensayos clínicos y tras la comercialización y se enumeran en función de la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada agrupación en función de la frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios clínicos e informes tras la comercialización

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Bacteriemia |
| | Poco frecuentes | Septicemia por catéter Infección relacionada con el catéter Infección en la zona del catéter Septicemia |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Anemia* |
| | Frecuentes | Trombocitopenia* |
| | Poco frecuentes | Eosinofilia |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Mareos Parestesia* Parestesia oral* Cefalea |
| | Frecuentes | Accidente cerebrovascular Ataque isquémico transitorio Temblores Hipoestesia Compresión de la médula espinal Síncope |
| | Desconocida | Infarto cerebral |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Fibrilación auricular |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio Isquemia miocárdica |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Hipoxia Sibilancias Disnea |
| | Poco frecuentes | Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Vómitos Náuseas |
| | Frecuentes | Dolor abdominal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción Hiperhidrosis Prurito Urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Artralgia Mialgia |
| | Frecuentes | Espasmos musculares* |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Hematuria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Escalofríos Fatiga Pirexia Dolor Astenia |
| | Frecuentes | Síntomas pseudogripales Malestar torácico |
| | Poco frecuentes | Reacciones en el lugar de perfusión |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y | Muy frecuentes | Toxicidad por citrato* |

| | | |
|--|--|--|
| complicaciones de procedimientos terapéuticos | | |
|--|--|--|

* Fundamentalmente asociada a leucoaféresis

Descripción de determinadas reacciones adversas

Reacciones agudas a la perfusión

En los ensayos clínicos controlados, el 71,2% de los pacientes del grupo de Provenge desarrollaron una reacción aguda a la perfusión. Las reacciones más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron escalofríos, fiebre y fatiga. Los acontecimientos observados en el 95,1% de los pacientes que notificaron reacciones agudas a la perfusión fueron leves o moderados. En general, la fiebre y los escalofríos se resolvieron en 2 días (71,9% y 89,0%, respectivamente).

En los ensayos clínicos controlados, el 3,5% de los pacientes del grupo de Provenge describieron reacciones agudas a la perfusión graves (grado 3). Estas reacciones fueron escalofríos, fiebre, fatiga, astenia, disnea, hipoxia, broncoespasmo, mareos, cefalea, hipertensión, dolor muscular, náuseas y vómitos. La frecuencia de las reacciones graves aumentó después de la segunda perfusión (2,1% frente a 0,8% tras la primera perfusión) y se redujo al 1,3% tras administrar la tercera perfusión. Algunos pacientes (1,2%) del grupo de Provenge requirieron hospitalización en un plazo de 1 día después de la perfusión para el tratamiento de las reacciones agudas a la perfusión. No se observaron reacciones agudas de grados 4 o 5 en los pacientes del grupo Provenge.

En los ensayos clínicos controlados, el 23,8% de los pacientes tratados con Provenge necesitaron utilizar opioides (una única dosis de petidina) el día de la perfusión a causa de reacciones a la perfusión frente al 2,4% del grupo control (ver secciones 4.2 y 4.4).

En el entorno tras la comercialización, se describieron reacciones a la perfusión graves tales como hipotensión y síncope. En algunos casos se requirió hospitalización.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de una aparición tardía de las reacciones y, asimismo, se les debe comunicar que es necesario que se pongan en contacto con su médico si desarrollan disnea, broncoespasmo, mareos, erupción o pirexia.

Infección

En los ensayos clínicos controlados, se produjeron infecciones en el 27,5% de los sujetos del grupo de Provenge y en el 27,7% del grupo control. Se observaron infecciones graves en el 4,7% de los sujetos del grupo de Provenge y 4,0% del grupo control. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia en el grupo de Provenge fueron septicemia por catéter (0,7%), bacteriemia estafilocócica (0,7%), septicemia (0,7%), septicemia estafilocócica (0,5%) y neumonía (0,5%).

Se han recibido informes de infecciones graves durante la vigilancia tras la comercialización incluyendo infecciones derivadas del dispositivo, septicemia relacionada con el dispositivo, neumonía, septicemia, bacteriemia e infección del tracto urinario.

Reacciones adversas asociadas a la leucoaféresis

Cada dosis de Provenge requiere un procedimiento estándar de leucoaféresis alrededor de 3 días antes de la perfusión. El citrato suele ser el anticoagulante preferido utilizado durante la leucoaféresis y puede dar lugar a hipocalciemia. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ≤ 1 día tras la leucoaféresis en los ensayos clínicos controlados fueron toxicidad por citrato (14,6%), parestesia oral (12,0%) y parestesia (11,1%). Otras reacciones adversas adicionales observadas con frecuencia en los ensayos clínicos ≤ 1 día después de la leucoaféresis fueron fatiga (5,5%), espasmos musculares (4,0%), escalofríos (3,0%), mareos (2,8%) y anemia (2,8%). Asimismo, se han recibido informes sobre trombocitopenia en las notificaciones realizadas de forma espontánea tras la comercialización que, temporalmente, se asociaron a la leucoaféresis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Cada perfusión de Provenge consta del número máximo de células que se pueden elaborar a partir de un único proceso de leucoaféresis. El número de células presente en Provenge no excede el obtenido en la leucoaféresis. No existen casos conocidos de sobredosis por una única perfusión o un tratamiento completo con Provenge.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulador, otros inmunoestimuladores, código ATC: L03AX17

Mecanismo de acción

Provenge es una inmunoterapia celular autóloga diseñada para inducir una respuesta inmunitaria frente a fosfatasa ácida prostática (FAP), un antígeno expresado en la mayoría de los cánceres de próstata. Las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de los pacientes se cultivan con FAP-GM-CSF, una proteína de fusión que consiste en FAP unidas al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), un activador de células inmunitarias. Durante el cultivo *ex vivo* con FAP-GM-CSF, las CPA (células presentadoras de antígeno) activadas adquieren y procesan el antígeno diana recombinante en péptidos que, a continuación, se presentan a linfocitos T. La caracterización del producto muestra que durante el tratamiento se generan linfocitos T específicos frente a FAP y frente a la proteína de fusión FAP-GM-CSF y dichos linfocitos T se detectan en la sangre periférica de los pacientes después del tratamiento con Provenge.

Efectos farmacodinámicos

Como parte de la liberación del lote, cada producto se evalúa con respecto a la activación de las células presentadoras de antígeno (CPA) en virtud del aumento de la expresión de CD54 en la superficie celular tras el cultivo con FAP-GM-CSF. CD54 es una molécula de adhesión y coestimuladora fundamental en la formación de la sinapsis inmunitaria entre una CPA y un linfocito T. El grado de incremento en la expresión de CD54 se correlaciona con la supervivencia global en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados llevados a cabo con Provenge en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En el estudio clínico D9902B (IMPACT), se evaluó el desarrollo de respuestas inmunitarias humerales o celulares [proliferación de linfocitos T e interferón-gamma (IFN γ) ELISPOT] a los antígenos diana al inicio y en las Semanas 6, 14 y 26 en 237 de los 512 pacientes aleatorizados. Se demostró la presencia de respuestas humerales (IgM e IgG) frente a los antígenos FAP y FAP-GM-CSF en el grupo de Provenge durante el periodo de seguimiento. Las respuestas por proliferación de linfocitos T y IFN γ ELISPOT a FAP y FAP-GM-CSF se observaron en las células obtenidas de sangre periférica de los pacientes durante el periodo de seguimiento en el grupo de tratamiento con Provenge pero no en los controles. Hubo una correlación entre las respuestas humerales y celulares a FAP y FAP-GM-CSF en el grupo de Provenge y la mejoría de la supervivencia. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a GM-CSF fueron transitorias.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Provenge en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático se estudiaron en tres ensayos de fase III similares, controlados, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: D9902B (IMPACT), D9901, y D9902A. Los pacientes incluidos en estos ensayos habían tenido fracasos en los tratamientos de castración quirúrgica o médica (p. ej. agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRh]) y presentaron enfermedad

metastásica en tejidos blandos y/o huesos. Los pacientes no requirieron analgésicos opiodes para el control del dolor y la mayoría no había recibido una quimioterapia previa.

Después de la aleatorización, los pacientes de ambos grupos de tratamiento se sometieron a 3 procedimientos de leucoféresis (con un intervalo aproximado de 2 semanas, de 1 a 15 semanas). Alrededor de 3 días después de la leucoféresis se administró una perfusión de Provenge o control. La de control constaba de células mononucleares autólogas de sangre periférica no activadas. Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes recibieron otros antineoplásicos a discreción del médico. Los pacientes del grupo control pudieron participar en un protocolo abierto y recibir un tratamiento celular autólogo en fase de investigación fabricado a partir de células criopreservadas en el momento en el que se preparó el producto de control.

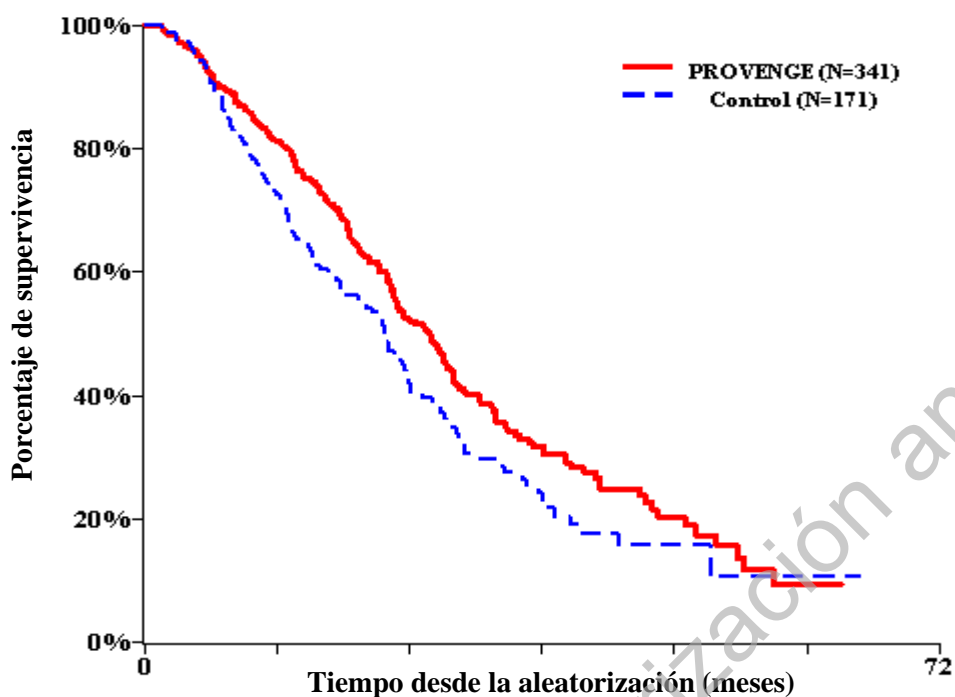
Estudio IMPACT

El estudio IMPACT consistió en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado llevado a cabo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático. Los pacientes candidatos presentaban enfermedad metastásica en los tejidos blandos y/o los huesos con evidencia histórica o actual de progresión de la enfermedad concomitante con la castración médica o quirúrgica, tal y como se objetiva por la progresión del antígeno específico prostático (PSA) sérico y/o enfermedad de los tejidos blandos o huesos y un estado funcional de 0 o 1 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Los criterios de exclusión fueron metástasis viscerales (hígado, pulmón o cerebro), derrame pleural maligno o ascitis maligna, fracturas de huesos largos patológicas, fracturas de huesos largos patológicas inminentes (erosión cortical en la radiografía > 50%), compresión de la médula espinal, dolor relacionado con el cáncer de próstata moderado a grave y uso de narcóticos para el dolor asociado al cáncer, así como tratamiento con quimioterapia 3 meses antes de la aleatorización como mínimo. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global. Los criterios secundarios de valoración consistieron en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad objetiva, tiempo hasta la progresión clínica y tiempo de duplicación de PSA (PSADT).

Un total de 512 pacientes fueron aleatorizados a recibir Provenge (n = 341) o control (n = 171) en una relación 2:1. La mediana de edad fue de 71 años, el 90% de los pacientes eran caucásicos y todos presentaron una esperanza de vida de, al menos, seis meses. El 35% de los pacientes se había sometido a prostatectomía radical, el 54% había recibido radioterapia local y al 82% se les había suministrado un bloqueo androgénico combinado. Todos los pacientes presentaron concentraciones iniciales de testosterona < 50 ng/ml. El 48% de los pacientes tomaban bisfosfonatos y el 18% se habían sometido a una quimioterapia previa, incluyendo docetaxel. El 82% de los pacientes presentaban un estado funcional de 0 según ECOG; el 75% tenía una puntuación en la escala de Gleason ≤ 7 ; el 44% padecía enfermedad de los tejidos blandos o de los huesos; el 48% presentaba enfermedad solo de los huesos; el 7% enfermedad solo de tejidos blandos y el 43% tuvo más de 10 metástasis óseas.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global en pacientes tratados con Provenge, con una reducción del 22,5% del riesgo de muerte en comparación con los del grupo control (véase la Tabla 2 y Figura 1). De los pacientes incluidos en el grupo control, el 64% se cruzaron a recibir la inmunoterapia celular autóloga en fase de investigación fabricada a partir de células criopreservadas en el momento de la elaboración del producto de control; los pacientes no fueron aleatorizados posteriormente a recibir la inmunoterapia celular autóloga.

Figura 1 Curva de la supervivencia global de Kaplan-Meier, estudio IMPACT



Un análisis retrospectivo de subgrupo ha sugerido la obtención de un mayor efecto terapéutico en los pacientes con un PSA inicial < 22,1 ng/ml [CR = 0,521 (IC al 95%: 0,309; 0,879)]. Se observaron resultados intermedios en pacientes con PSA inicial > 22,1 a 50,1 ng/ml [CR = 0,685 (IC al 95%: 0,431; 1,088)] y pacientes con PSA inicial > 50,1 a 134,1 ng/ml [CR = 0,819 (IC al 95%: 0,532; 1,262)]. Se notificó un efecto terapéutico menor en aquellos con PSA inicial > 134,1 ng/ml [CR = 0,853 (IC al 95%: 0,554; 1,315)].

Los análisis realizados sobre el tiempo hasta la progresión de la enfermedad objetiva, tiempo hasta la progresión clínica o tiempo de duplicación del PSA (PSADT) no tuvieron significación estadística.

Estudios de apoyo

El estudio D9901 consistió en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado llevado a cabo en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presentaban dolor relacionado con el cáncer. El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, que no alcanzó significación estadística. La supervivencia global no fue un criterio de valoración del estudio sino un análisis previamente especificado. Los pacientes tratados con Provenge presentaron una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en comparación con los del grupo control.

Un tercer estudio, D9902A, con un diseño similar al estudio D9901, finalizó antes de completar el aumento planificado en base a los resultados del tiempo hasta la progresión de la enfermedad obtenidos en el estudio D9901. El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y el criterio secundario se basó en la supervivencia global. Ninguno de estos criterios tuvo significación estadística.

Resumen de los resultados del estudio

En la tabla 2 se representan los resultados de la supervivencia global observados en los estudios IMPACT, D9901 y D9902A.

Tabla 2 Resumen de la supervivencia global (en todos los pacientes según aleatorización)

| | IMPACT | | D9901 | | D9902A | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | Provenge (N = 341) | Control (N = 171) | Provenge (N = 82) | Control (N = 45) | Provenge (N = 65) | Control (N = 33) |
| Supervivencia global | | | | | | |
| Mediana, meses (IC al 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) |
| Cociente de riesgo (CR) (IC al 95%) | 0,775 ^a (0,614; 0,979) | | 0,586 ^b (0,388; 0,884) | | 0,786 ^b (0,484; 1,278) | |
| Valor p | 0,032 ^a | | 0,010 ^c | | 0,331 ^c | |
| Supervivencia de 36 meses (%) | 32% | 23% | 34% | 11% | 32% | 21% |

^a Cociente de riesgo y valor p basados en el modelo de Cox ajustado para el PSA (ln) y LDH (ln) y estratificados en función del uso de bisfosfonatos, número de metástasis óseas y principal grado de Gleason.

^b Cociente de riesgo en base a un modelo de Cox no ajustado.

^c Valor p según la prueba de orden logarítmico.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Provenge en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Provenge es un tratamiento celular autólogo. Debido al carácter de Provenge, no es necesario llevar a cabo estudios convencionales sobre farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios convencionales de toxicología, carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Lactato sódico
Cloruro potásico
Cloruro cálcico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

En el envase aislado

18 horas.

Después de su extracción del envase aislado

El medicamento se debe utilizar inmediatamente. En caso de que no se use de manera inmediata, las condiciones y tiempos de conservación no deben exceder las 3 horas a temperatura ambiente (25° C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar la bolsa en el envase aislado para mantener una temperatura de conservación correcta (2°C – 8°C) hasta la perfusión.

No refrigerar o congelar el envase.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Dispersión de 250 ml en una bolsa (trilaminada de poliolefina transpirable con 3 conectores de muestra [2 conectores de aguja y 1 conector con una sonda sellada]).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Provenge está indicado solo para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con la información específica y exclusiva del sujeto que se encuentra en la bolsa de perfusión y en el formulario de Notificación de disposición del producto final antes de la perfusión.

No se han llevado a cabo pruebas acerca de la posible transmisión de enfermedades infecciosas de Provenge. La transmisión de agentes infecciosos se evalúa en el material obtenido por leucoaféresis de conformidad con los requisitos aplicables de los Estados Miembros. No obstante, como es un producto autólogo, un resultado positivo no descarta la fabricación del mismo. Por lo tanto, el material obtenido por leucoaféresis y Provenge pueden conllevar un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a los profesionales sanitarios que manipulen el producto. Por este motivo, el personal sanitario tomará las medidas de precaución apropiadas durante la manipulación del material de la leucoaféresis o Provenge (ver sección 4.4).

Instrucciones de manipulación

Antes de la manipulación o administración de Provenge

- Provenge se envía directamente al centro médico en el que se va a administrar la perfusión. La bolsa de perfusión se coloca dentro de un envase de poliuretano aislado y se empaqueta en una caja para su envío. El envase aislado y los paquetes de gel se han diseñado para mantener la temperatura de conservación y transporte apropiada de Provenge hasta su perfusión. No irradiar.
- La caja de envío exterior se abrirá para verificar el producto y las etiquetas específicas del paciente ubicadas en la parte superior del envase aislado. No extraiga el envase aislado de la caja o abra la tapa del mismo hasta que el paciente esté listo para recibir la perfusión.

Preparación de la perfusión

Asegure una manipulación aséptica durante la preparación de la perfusión.

Qué se debe comprobar con anterioridad a la perfusión

- Es necesario garantizar que se ha recibido el formulario de Notificación de disposición del producto final en el que se encuentran los identificadores del paciente, la fecha y la hora de caducidad y el estado de disposición (autorizado para perfusión o rechazado) del titular de la autorización de comercialización.
- Se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información específica y exclusiva del paciente que se encuentra en la bolsa de Provenge y en el formulario de Notificación de disposición del producto final.
- Cuando el paciente esté preparado para recibir la perfusión y se haya recibido el formulario de Notificación de disposición del producto final AUTORIZADO, se debe extraer la bolsa

de Provenge del envase aislado y es necesario proceder a su inspección por posibles filtraciones, daños externos, partículas extrañas o cúmulos/coágulos.

- El contenido de la bolsa tendrá un aspecto ligeramente turbio, de un color entre crema y rosa. Mezcle con suavidad y vuelva a suspender los contenidos de la bolsa, inspeccionando para la presencia de cúmulos y coágulos. Los pequeños cúmulos de material celular se deben dispersar con un suave mezclado manual.
- Si la bolsa de Provenge presenta filtraciones, está dañada o contiene partículas o cúmulos después de realizar un suave mezclado manual, el producto **no se debe utilizar**.

Administración

- Es necesario iniciar la perfusión con anterioridad a la fecha de caducidad y hora indicadas en el formulario de Notificación de la disposición del producto final y en la etiqueta de la bolsa. **No iniciar la perfusión de Provenge caducado.**
- Solo se utilizará uno de los 2 conectores de aguja y no se abrirá antes de la administración para evitar una posible contaminación.
- Provenge se administra mediante perfusión durante un periodo de aproximadamente 60 minutos a través de una aguja de gran calibre apropiada para la transfusión de hematíes. Este sistema de administración periférica se suele utilizar normalmente en la práctica clínica para la transfusión de hemoderivados. **No utilizar un filtro celular para la perfusión.** Es necesario administrar el volumen de la bolsa de perfusión en su totalidad.
- En caso de tener que interrumpir la perfusión de Provenge, no se debe reanudar su administración si la bolsa de la perfusión se ha mantenido a temperatura ambiente (25° C) durante más de 3 horas.

Después de la perfusión

- Tras completar la perfusión, se debe quitar la etiqueta específica del paciente de la bolsa de perfusión y adjuntar a la historia clínica del paciente.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Reino Unido
Teléfono: +44 (0)20 7554 2222
Fax: +44 (0)20 7554 2201
e-mail: dendreonuk@dendreon.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/867/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Países Bajos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de seis meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si la presentación de un IPS coincide con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Provenge en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe consensuar el contenido y formato de los materiales educativos junto con la Autoridad Competente Nacional. Asimismo, deben acordar los requisitos necesarios antes del proceso de auditoría de los centros de aféresis y cursos de formación para profesionales con respecto al uso de Provenge.

El TAC garantizará que todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban Provenge dispongan de los siguientes elementos:

1. Ficha técnica o Resumen de las características del producto
2. Material educativo para profesionales sanitarios
3. Lista de verificación del tratamiento con Provenge
4. Hojas de manipulación y mantenimiento del catéter para aféresis
5. Materiales educativos para el paciente
6. Tarjeta de alerta para el paciente para registrar las fechas programadas para la leucoféresis y perfusión

El material educativo para los profesionales sanitarios incluirá los siguientes elementos clave:

- Formulario de finalización de la formación según lo acordado con la autoridad competente nacional
- Selección de pacientes para el tratamiento con Provenge
- Requisitos de administración y manipulación específicos de Provenge
- Requisitos de la cadena de identidad
- La necesidad de proporcionar a los pacientes los materiales educativos y explicar el uso de la tarjeta de alerta para el paciente
- La existencia del Registro europeo de pacientes tratados con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico y cómo introducir pacientes en el registro.

Material educativo para pacientes y/o cuidadores para explicar:

- El proceso de leucoaféresis
- El proceso de tratamiento de Provenge
- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|--|
| Establecer y mantener un registro observacional a nivel europeo de varones con CPRCm para evaluar la supervivencia global, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio después del tratamiento con Provenge y otros riesgos identificados y potenciales (estudio observacional P13-1) | Presentación del protocolo del estudio con el primer IPS Datos provisionales incluidos en cada IPS Presentación del informe del estudio final el 31 de diciembre de 2018 |
| Proporcionar datos del registro observacional de EEUU (PROCEED, Estudio P10-3) | Datos provisionales incluidos en cada IPS Presentación del informe del estudio final el 30 de septiembre de 2016 |
| Presentar los resultados del estudio P-11, un ensayo aleatorizado, doble ciego que compara Provenge frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata no metastásico que presentan elevación del PSA después de someterse a una prostatectomía radical | Presentación del informe del estudio final el 31 de diciembre de 2020 |
| Realizar el estudio P12-1 para evaluar las | Presentación del protocolo del estudio 1 mes |

| | |
|--|---|
| <p>características de predicción de un estudio de pruebas por imagen positivas para metástasis distantes en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. El estudio debe proporcionar un resumen de las características iniciales de los pacientes, incluyendo el PSA y el tiempo de duplicación del PSA, el número de pacientes que desarrollan metástasis, los tratamientos posteriores recibidos después del diagnóstico de la enfermedad metastásica y los parámetros de eficacia determinados a raíz de las terapias posteriores, tales como la progresión del PSA, la supervivencia libre de progresión del PSA, el tiempo hasta la próxima línea terapéutica y la supervivencia global.</p> | <p>después de la autorización Actualización anual de los resultados del estudio Presentación del informe del estudio final el 31 de diciembre de 2019</p> |
|--|---|

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE AISLADO DE POLIURETANO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROVENGE 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersión para perfusión.

Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una bolsa contiene células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (fosfatasa ácida prostática-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), incluyendo un mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico

Lactato sódico

Cloruro potásico

Cloruro cálcico

Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con suavidad y volver a suspender el contenido de la bolsa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para perfusión intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

No extraer la tapa aislada superior y no abrir la caja aislada hasta que se cumplan las dos siguientes condiciones:

- Se ha proporcionado un formulario de disposición verificando que el producto se ha AUTORIZADO.
- El paciente ha llegado al centro y está listo para recibir la perfusión.

No iniciar la perfusión si el producto ha caducado, después de 3 horas a temperatura ambiente (25° C) o si presenta partículas/cúmulos a pesar de haberlo sometido a un suave mezclado manual.

8. FECHA DE CADUCIDAD

Fecha de caducidad {DD mes AAAA}, hora de caducidad {hh:mm}, zona horaria.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar la bolsa en el envase aislado para mantener una temperatura de conservación correcta (2°C – 8°C) hasta la perfusión.
No refrigerar o congelar el envase.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación se realizará de acuerdo con los requisitos locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/13/867/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lot/CDI { número de lote/cadena de identificación }
Nombre y apellidos { nombre del paciente }.
Fecha de nacimiento { fecha de nacimiento del paciente }.

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROVENGE 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersión para perfusión.

Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una bolsa contiene células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (fosfatasa ácida prostática-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), incluyendo un mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico

Lactato sódico

Cloruro potásico

Cloruro cálcico.

Para más información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con suavidad y volver a suspender el contenido de la bolsa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para perfusión intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

No iniciar la perfusión si el producto ha caducado, después de 3 horas a temperatura ambiente (25° C) o si presenta partículas/cúmulos a pesar de haberlo sometido a un suave mezclado manual.

8. FECHA DE CADUCIDAD

Fecha de caducidad {DD mes AAAA}, hora de caducidad {hh:mm}, zona horaria.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar la bolsa en el envase aislado para mantener una temperatura de conservación correcta (2°C – 8°C) hasta la perfusión.

No refrigerar o congelar el envase.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación se realizará de acuerdo con los requisitos locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lot/CDI {número de lote/cadena de identificación}.

Nombre y apellidos {nombre del paciente}.

Fecha de nacimiento {fecha de nacimiento del paciente}.

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Provenge 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersión para perfusión

Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Provenge y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Provenge
3. Cómo tomar Provenge
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Provenge
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Provenge y para qué se utiliza

Provenge está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata. Se compone de células inmunitarias (parte del sistema de defensa natural del organismo) obtenidas de su propia sangre (también denominadas células inmunitarias autólogas). A continuación, estas células inmunitarias se mezclan con un antígeno (una proteína capaz de estimular su sistema inmunitario) en unas instalaciones de fabricación específicas. Cuando se administra por vía intravenosa mediante un sistema de goteo (perfusión) Provenge actúa enseñando a sus células inmunitarias a reconocer y combatir las células del cáncer de próstata.

Provenge está indicado para el tratamiento de cáncer de próstata que se ha propagado fuera de la próstata, pero no al hígado, pulmones o cerebro, y ya no responde a los medicamentos recibidos para disminuir las concentraciones de testosterona, la hormona masculina, en pacientes que no se consideran apropiados para el tratamiento con quimioterapia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Provenge

No tome Provenge

Si es alérgico a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico si presenta alguna de las condiciones enumeradas a continuación ya que se debe someter a una vigilancia minuciosa durante y después de la perfusión:

- Infección que afecte a todo su organismo (p. ej., septicemia, observada como temperatura elevada, aumento de la frecuencia cardiaca o de la respiración).
- Antecedentes de ictus.

- Afección cardíaca como, por ejemplo, obstrucción de los vasos sanguíneos que puede originar un infarto.
- Está inmunodeprimido (se reduce la capacidad de su sistema inmunitario para combatir las infecciones) o toma algún medicamento inmunosupresor (como aquellos utilizados para tratar o prevenir el rechazo de órganos y ciertos medicamentos empleados en el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
- Sigue una dieta baja en sodio/potasio o presenta una función renal reducida.

Es posible que su médico decida que Provenge no es adecuado para usted si padece una o más de estas afecciones.

El **primer día de la perfusión**, Provenge puede provocar reacciones asociadas a la perfusión, tales como:

- temperatura elevada, escalofríos, dificultad para respirar
- estar o sentirse enfermo (náuseas y vómitos)
- cansancio
- aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, desmayos.

Para reducir la aparición de estas reacciones, su médico puede sugerirle que tome paracetamol o antihistamínicos unos 30 minutos antes de su tratamiento con Provenge.

Si presenta **reacciones graves durante** la perfusión, su médico ralentizará o suspenderá este tratamiento. En caso necesario, también se le pueden ofrecer otros medicamentos. Informe a su médico o enfermero si no se siente bien durante la perfusión.

Provenge se fabrica de manera específica para usted utilizando su propia sangre por lo que su uso no es transferible.

Provenge se somete a numerosas pruebas antes de su uso para demostrar que es aséptico. Como lo debe recibir poco tiempo después de su fabricación es posible que los resultados finales sobre la esterilidad no estén disponibles antes de que se le administre la perfusión de Provenge. Si los resultados finales muestran que su medicamento no era aséptico, se notificará a su médico y usted deberá someterse a una intensa vigilancia para asegurarse de que no desarrolla ningún signo de infección. En caso de que esto ocurra será tratado como corresponda.

Cuándo no se puede administrar Provenge

En algunos casos, es posible que no pueda recibir la perfusión de Provenge programada. Esto puede deberse a un gran número de razones como, por ejemplo, si:

- se observa un problema en el momento de la extracción de sus glóbulos sanguíneos para la elaboración de Provenge;
- no se dispone de una cantidad suficiente del tipo correcto de células necesarias para fabricar el medicamento;
- el producto se ha contaminado;
- Provenge llega con retraso al centro clínico en el que va a recibir el tratamiento;
- se observa que el producto está dañado cuando llega al centro de salud; por ejemplo, la bolsa que lo contiene presenta filtraciones o las células han formado cúmulos que no se pueden disolver.

En tales casos, si su médico decide que se debe continuar con el ciclo de tratamiento, se encargará de las gestiones pertinentes para realizar otra extracción de glóbulos sanguíneos (leucoaféresis) y se repetirá el proceso de fabricación (ver la información sobre la leucoféresis en la sección 3). En los estudios clínicos, cerca de un cuarto de los pacientes necesitaron someterse a más de 3 procesos de leucoaféresis con el fin de recibir 3 infusiones de Provenge.

Niños y adolescentes

Provenge está indicado para su uso solo en hombres adultos. No se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

Uso de Provenge con otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluidos aquellos obtenidos sin prescripción médica y suplementos de herbolario.

Provenge se ha diseñado para estimular el sistema inmunitario y, por lo tanto, un tratamiento con Provenge puede no ser apropiado si, en la actualidad, recibe otros medicamentos que puedan afectar a la capacidad de su sistema inmunitario de responder a Provenge, por ejemplo, agentes inmunosupresores como aquellos utilizados para tratar o prevenir el rechazo de órganos y ciertos medicamentos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Si necesita someterse a vacunación mientras toma Provenge, debe consultarlo con su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Provenge está indicado solo para su uso en hombres. En la actualidad, se desconocen los efectos de Provenge en la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que se sienta cansado, débil o mareado o que tenga dolor de cabeza o escalofríos después de recibir su perfusión de Provenge. En ese caso, no conduzca o utilice herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Provenge contiene sodio y potasio

Este medicamento contiene:

- aproximadamente 800 mg de sodio por cada perfusión. Los pacientes con una enfermedad cardíaca o que siguen una dieta baja en sodio han de tener en cuenta este dato;
- alrededor de 45 mg de potasio por cada perfusión. Los pacientes con función renal reducida o que siguen una dieta baja en potasio han de tener en cuenta este dato.

3. Cómo tomar Provenge

Un médico o un enfermero formados en el uso de este medicamento son los únicos que pueden administrar Provenge. Al final de este documento el médico o el enfermero disponen de información práctica para su manipulación y administración.

Puesto que Provenge se elabora a partir de sus propios glóbulos sanguíneos, se extraerá una muestra de sus células aproximadamente 3 días antes de cada perfusión programada. Este procedimiento durará de 3 a 4 horas (ver sección «Pasos a realizar antes del tratamiento con Provenge» a continuación). Se realizará una prueba de su sangre antes de tomar la muestra (ver sección «Pruebas» a continuación).

Pasos a realizar antes del tratamiento con Provenge

1. El primer paso de su tratamiento con Provenge se trata de extraer una muestra de su sangre para la fabricación de su perfusión de Provenge personal. Esto implica la realización de un procedimiento denominado **leucoféresis**, que consiste en la extracción de glóbulos blancos de su sangre que se suelen obtener de las venas de los brazos. Se emplea una máquina para obtener la sangre de un brazo, extraer los glóbulos blancos y devolver la sangre a su organismo, generalmente en el otro brazo. Este procedimiento suele durar de 3 a 4 horas. Es necesario que se someta a este procedimiento un mínimo de 3 veces unos 3 días antes de cada una de las 3 infusiones del tratamiento con Provenge.

2. El segundo paso consiste en el envío de las células extraídas a un centro de fabricación especial en el que se mezclan con un antígeno para preparar la perfusión.

Pruebas

Antes o en el mismo día en el que se extraen las células sanguíneas, se someterá a la obtención de una muestra de su sangre para realizar un análisis de sangre completo. Esta prueba determina que dispone de suficientes células sanguíneas para permitir que se lleve a cabo la leucoféresis de forma segura. Asimismo, se estudiará su sangre para ver si presenta virus específicos (por ejemplo VIH-1, VIH-2, hepatitis B y hepatitis C). Esta prueba es un requisito estipulado por la legislación para confirmar que los profesionales sanitarios involucrados en su tratamiento manipulan dichas células sanguíneas de forma segura. Es posible que deba someterse a análisis completos de sangre adicionales durante su tratamiento de conformidad con las prácticas locales del país. Para más información sobre las pruebas realizadas a su sangre consulte con su médico o enfermero.

Cómo se administra Provenge y duración del tratamiento

Su médico puede sugerirle que tome paracetamol o antihistamínicos unos 30 minutos antes de la perfusión para reducir las posibles reacciones a Provenge.

El tratamiento con Provenge se administrará por goteo (perfusión) directamente a una de sus venas (uso intravenoso).

Recibirá un total de 3 infusiones de Provenge en intervalos de 2 semanas, aproximadamente.

La primera perfusión del medicamento se realizará alrededor de 3 días después de la extracción de las células y durará cerca de 1 hora (ver también sección 2 «Advertencias y precauciones»). Se someterá a seguimiento antes y durante la perfusión. Si hubiera que interrumpir la perfusión de Provenge por cualquier motivo, su médico no podrá reiniciarla si el medicamento se ha mantenido a temperatura ambiente durante más de 3 horas.

Tras finalizar la perfusión, permanecerá en observación y seguimiento de 30 a 60 minutos y después podrá volver a su domicilio.

Durante su tratamiento, deberá realizar un mínimo de 6 visitas al centro de extracción de células y/o centro de salud. Es posible que necesite una o más visitas adicionales con el fin de realizar las pruebas sanguíneas pertinentes antes de someterse a la leucoféresis (dependiendo de la práctica habitual del centro en el que reciba su tratamiento) o su sangre se puede analizar durante sus visitas de leucoféresis:

Visita 1 – Extracción de glóbulos sanguíneos (leucoféresis)

Visita 2 – Perfusión de Provenge

Visita 3 – Extracción de glóbulos sanguíneos (leucoféresis)

Visita 4 – Perfusión de Provenge

Visita 5 – Extracción de glóbulos sanguíneos (leucoféresis)

Visita 6 – Perfusión de Provenge

Su médico le proporcionará un calendario con sus citas para la extracción de células e infusiones. Este documento se adjuntará a su Tarjeta de alerta para el paciente que debe llevar con usted en cada visita.

Si ha perdido una visita de tratamiento

Es importante que sea puntual en sus visitas médicas. Si no acude a una de las citas y, como resultado, no recibe la perfusión de Provenge, esta ya no podrá utilizarse. Su médico hablará con usted para programar citas nuevas para la extracción de células e infusiones.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Provenge puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más graves se describen a continuación:

Efectos adversos relacionados con las infusiones

Durante o en las 24 horas de la perfusión, puede desarrollar síntomas muy frecuentes tales como escalofríos, fiebre, cansancio, debilidad, dolor de cabeza, sensación de malestar (náuseas), sensación de estar enfermo (vómitos), dolor muscular y mareos. Otros síntomas frecuentes son un episodio de desmayo, decoloración azulada de la piel, labios y/o lechos ungueales por concentraciones bajas de oxígeno en la sangre, sibilancias, hipertensión, hipotensión y dificultad al respirar.

Informe a su médico o enfermero si desarrolla cualquiera de estos síntomas, ya que es posible que se requiera una ralentización o interrupción de las infusiones. En caso necesario, también se le pueden ofrecer otros medicamentos.

Si padece alguno de los efectos adversos a continuación **varios días después de la perfusión, póngase en contacto con su médico inmediatamente:**

- Disnea, sibilancias, mareos, erupción cutánea o fiebre.

Infección

Después del tratamiento con Provenge informe a su médico si presenta algún síntoma de infección como, por ejemplo, fiebre o temperatura elevada superior a 38° C, escalofríos, latidos acelerados, respiración rápida, mareos al levantarse, confusión o sensación de malestar o sensación de estar enfermo.

Accidente cerebrovascular

Informe inmediatamente a su médico si desarrolla pérdida repentina de la visión en un ojo, dificultad al hablar, entumecimiento y/o debilidad que afecta a un lado del cuerpo ya que cualquier de estos síntomas pueden ser signos de un accidente cerebrovascular.

Infarto

Informe inmediatamente a su médico si desarrolla dolor torácico, dolor en el brazo izquierdo y/o disnea ya que cualquier de estos síntomas pueden ser signos de un infarto.

Otros efectos adversos que pueden aparecer por el uso de Provenge son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- dolor
- dolor articular (artralgia)
- hormigueo, entumecimiento o sensación anómala (parestesia) alrededor de los labios, en la boca o brazos y/o piernas durante la leucoaféresis
- espasmos musculares, dolor torácico e hipotensión durante la leucoaféresis (a causa de un medicamento (citrato) utilizado para prevenir la coagulación sanguínea).
- anemia (disminución del número de glóbulos rojos) debida a la leucoaféresis.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- síndrome pseudogripal
- dolor abdominal
- temblores
- erupción cutánea, incluyendo erupción cutánea con picor y lesiones sobreelevadas (urticaria) o picor
- sudoración excesiva
- bacterias presentes en la sangre (bacteriemia)
- reducción de la sensibilidad o sentido del tacto (hipoestesia)
- colapso de una de las vértebras de la columna vertebral (compresión de la médula espinal)
- frecuencia cardíaca rápida o irregular

- accidente cerebrovascular
- síntomas temporales de accidente cerebrovascular
- sangre en la orina
- malestar torácico
- disminución del número de plaquetas en la sangre debido a la leucoféresis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- grave infección en la sangre (septicemia)
- grave infección en la sangre debido a un catéter contaminado (septicemia por catéter)
- infección por un catéter contaminado (infección relacionada con el catéter)
- infección cutánea en la zona en la que se introdujo el goteo de la perfusión
- infarto
- síntomas de infarto
- aumento del número de un tipo de glóbulos blancos denominados eosinófilos
- reacción en el lugar de perfusión (una reacción en la zona de la piel en la que se introdujo el goteo de la perfusión)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Provenge

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha y hora de caducidad que aparece en el envase aislado y en la bolsa de la perfusión.

Conserve la bolsa en el evase aislado para mantener una temperatura de conservación correcta (2°C – 8°C) hasta la perfusión. No refrigerar o congelar el envase.

El medicamento se debe utilizar inmediatamente después de su extracción del envase aislado. En caso de que no se use de manera inmediata, las condiciones y tiempos de conservación no deben exceder las 3 horas a temperatura ambiente (25° C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Provenge

Los **principios activos** son células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF (fosfatasa ácida prostática y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófacos), incluyendo un mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autologas.

Los **demás componentes** son cloruro sódico, lactato sódico, cloruro potásico y cloruro cálcico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Provenge es una dispersión de aspecto ligeramente turbio y de color entre crema y rosa que se suministra en una bolsa de plástico con tres conectores para muestras.

Cada bolsa de Provenge contiene una perfusión individual y el envase solo se abrirá cuando usted esté listo para recibir el tratamiento. Su médico o enfermero le confirmará que sus datos (nombre y fecha de nacimiento) coincide con los datos que se encuentran en el envase de Provenge.

Titular de la autorización de comercialización

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Reino Unido
Teléfono: +44 (0)20 7554 2222
Fax: +44 (0)20 7554 2201
e-mail: dendreonuk@dendreon.com

Fabricante

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Los Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Información práctica para el médico o profesional sanitario sobre la manipulación y administración de Provenge dispersión para perfusión.

Provenge se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento médico del cáncer de próstata y en un entorno en el que se garantice la disposición de un equipo de reanimación.

Es fundamental que lea el contenido de este procedimiento en su totalidad antes de administrar este producto.

Dosis y ciclo de tratamiento

Una bolsa contiene células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF, incluyendo un mínimo de 50×10^6 células CD54⁺ autólogas.

El ciclo de tratamiento recomendado es de 3 dosis en intervalos aproximados de dos semanas. Se lleva a cabo un procedimiento estándar de leucoféresis alrededor de 3 días antes de la fecha programada de administración de cada dosis de Provenge. Antes del primer procedimiento de leucoaféresis, se debe llevar a cabo un hemograma completo (HC). Es posible realizar HC adicionales de conformidad con los requisitos locales.

Instrucciones de manipulación

Antes de la manipulación o administración de Provenge

- Provenge se envía directamente al centro médico en el que se va a administrar la perfusión. La bolsa de perfusión se coloca dentro de un envase de poliuretano aislado y se empaqueta en una caja para su envío. El envase aislado y los paquetes de gel se han diseñado para mantener la temperatura de conservación y transporte apropiada de Provenge hasta su perfusión. No irradiar.
- La caja de envío exterior se abrirá para verificar el producto y las etiquetas específicas del paciente ubicadas en la parte superior del envase aislado. No extraiga el envase aislado de la caja o abra la tapa del mismo hasta que el paciente esté listo para recibir la perfusión.
- Provenge se prepara a partir de sangre humana del paciente en cuestión y no se somete a pruebas para determinar la posible transmisión de agentes infecciosos. La transmisión de agentes infecciosos se evalúa en el material obtenido por leucoaféresis de conformidad con los requisitos aplicables. No obstante, como Provenge es un producto autólogo, un resultado positivo no descarta la fabricación del mismo. Por tanto, Provenge puede suponer un riesgo de transmisión de virus infecciosos (VIH 1 y 2, hepatitis B y C) a los profesionales sanitarios que manipulen el producto. Por este motivo, el personal sanitario tomará las medidas de precaución apropiadas durante la manipulación del material de la leucoaféresis o Provenge.

Preparación de la perfusión

- Asegure una manipulación aséptica durante la preparación de la perfusión.

Qué se debe comprobar con anterioridad a la perfusión

- Es necesario garantizar que se ha recibido el formulario de Notificación de disposición del producto final en el que se encuentran los identificadores del paciente, la fecha y la hora de caducidad y el estado de disposición (autorizado para perfusión o rechazado) del titular de la autorización de comercialización.
- Se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información específica y exclusiva del paciente que se encuentra en la bolsa de Provenge y en el formulario de Notificación de disposición del producto final.
- Cuando el paciente esté preparado para recibir la perfusión y se haya recibido el formulario de Notificación de disposición del producto final AUTORIZADO, se debe extraer la bolsa de Provenge del envase aislado y es necesario proceder a su inspección por posibles filtraciones, daños externos, partículas extrañas o cúmulos/coágulos.
- El contenido de la bolsa tendrá un aspecto ligeramente turbio, de un color entre crema y rosa. Mezcle con suavidad y vuelva a suspender el contenido de la bolsa, inspeccionando para la presencia de cúmulos y coágulos. Los pequeños cúmulos de material celular se deben dispersar con un suave mezclado manual.
- Si la bolsa de Provenge presenta filtraciones, está dañada o contiene partículas o cúmulos después de un realizar un suave mezclado manual, el producto **no se debe utilizar**.

Administración

- Es necesario iniciar la perfusión con anterioridad a la fecha de caducidad y hora indicadas en el formulario de Notificación de la disposición del producto final y en la etiqueta de la bolsa. **No iniciar la perfusión de Provenge caducado.**
- Solo se utilizará uno de los 2 conectores de aguja y no se abrirá con anterioridad a la administración para evitar una posible contaminación.
- Provenge se administra mediante perfusión durante un periodo de aproximadamente 60 minutos a través de una aguja de gran calibre apropiada para la transfusión de hemáties. Este sistema de administración periférica se suele utilizar normalmente en la práctica clínica para la transfusión de hemoderivados. **No utilizar un filtro celular para la perfusión.** Es necesario administrar el volumen de la bolsa de perfusión en su totalidad.
- En caso de tener que interrumpir la perfusión de Provenge, no se debe reanudar la administración si la bolsa de la perfusión se ha mantenido a temperatura ambiente (25° C) durante más de 3 horas.

Después de la perfusión

- Tras completar la perfusión, se debe quitar la etiqueta específica del paciente de la bolsa de perfusión y adjuntar a la historia clínica del paciente.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

IMPORTANTE - No administrar la perfusión de Provenge si

- No ha recibido el formulario de Notificación de la disposición del producto final.
- En el formulario de Notificación de disposición del producto final aparece como RECHAZADO.
- Se ha superado la fecha y hora de caducidad.
- La información específica y exclusiva del paciente situada en la bolsa de perfusión no coincide con la del paciente programado para la perfusión.
- Se ha quebrantado la integridad del producto de alguna forma (la bolsa de la perfusión está dañada, presenta filtraciones o sigue habiendo partículas o cúmulos en el interior después de someterla a un suave mezclado manual).

Periodo de validez y precauciones especiales de conservación:

Provenge tiene un periodo de validez de 18 horas en el interior del envase aislado que se envía a las instalaciones médicas en las que se va a administrar la perfusión. Conservar la bolsa en el envase aislado para mantener una temperatura de conservación correcta (2°C – 8°C) hasta su perfusión. No refrigerar o congelar el envase.

Después de extraerlo del envase aislado, Provenge se debe utilizar inmediatamente. En caso contrario, las condiciones y tiempos de conservación no deben exceder las 3 horas a temperatura ambiente (25° C).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con los requisitos locales.