

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-celler/250 ml dispersion til infusion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

En pose indeholder autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (*prostatic acid phosphatase*-granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor) og indeholder minimum 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-celler.

Provengets cellulære sammensætning og antallet af celler pr. dosis vil variere alt efter patientens leukaferese. Ud over APC'er (antigenpræsenterende celler) indeholder det færdige produkt således T-celler, B-celler, *natural killer* (NK)-celler og andre celler.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Dette lægemiddel indeholder ca. 800 mg natrium og 45 mg kalium pr. infusion.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispersion til infusion.
Dispersionen er råhvid til lysere ud og lettere uklar.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Provenge er indiceret til behandling af asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk (ikke-visceral) kastrationresistent prostatacancer hos voksne mænd, hos hvem kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret.

4.2 Dosering og administration

Provenge skal administreres under supervision af en læge, der har erfaring med medicinsk behandling af prostatacancer, og på et sted, hvor der er genoplivningsudstyr til rådighed.

Dosering

Hver dosis Provenge indeholder minimum 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-celler aktiveret med PAP-GM-CSF, opslæmmet i 250 ml Ringer-lactat-infusionsvæske, i en forseglede patient-specifik polyolefinpose.

Det anbefalede behandlingsforløb er 3 doser givet med ca. 2 ugers mellemrum. Hver indgift af Provenge forudgås af en standard-leukafereseprocedure ca. 3 dage inden den planlagte infusion. Inden den første leukafereseprocedure skal der udføres komplet blodtælling, der skal ligge inden for det område, som det lokale center kan acceptere. Yderligere blodtællinger kan gennemføres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Hvis patienten af en eller anden grund er ude af stand til at få en planlagt Provenge-infusion, skal han gennemgå en yderligere leukafereseprocedure, inden behandlingsforløbet kan fortsætte. Patienterne skal informeres om denne mulighed, inden de starter behandlingen. I kontrollerede kliniske studier var mere end tre leukaferese procedurer nødvendige hos 25,4 % af patienterne, for at de kunne få tre infusioner. Erfaringerne efter markedsføring, som omfatter over 5.000 behandlede patienter, viste en hyppighed på ca. 19 % (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske studier var doseringsintervallet 1-15 uger (se pkt. 5.1).

Præmedicinering

Akutte infusionsreaktioner såsom kulderystelser, træthed, feber, kvalme og ledsmerter blev ofte observeret i kliniske studier. For at mindske sådanne reaktioner blev patienterne i kliniske studier præmediceret med paracetamol og et antihistamin inden infusionen.

For at minimere risikoen for akutte infusionsreaktioner som kulderystelser og/eller feber anbefales det, at patienterne præmedicineres oralt med paracetamol og et antihistamin ca. 30 minutter før administrationen af Provenge. Paracetamol- og antihistamindoserne skal være i overensstemmelse med lokal praksis.

Ved præmedicinering skal der tages hensyn til patientens status og eventuelle kontraindikationer/interaktioner.

Dosisjustering

I tilfælde af en akut infusionsreaktion kan infusionen enten afbrydes eller foretages langsommere afhængigt af reaktionens sværhedsgrad. Der skal gives passende medicinsk behandling efter behov, herunder f.eks. paracetamol, intravenøs H₁- og/eller H₂-blokker samt intravenøs pethidin i lav dosis.

I kontrollerede kliniske studier havde 23,8 % af de patienter, der blev behandlet med Provenge, behov for opioid (én dosis pethidin) på infusionsdagen for at afhjælpe infusionsreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis det er nødvendigt at afbryde infusionen med Provenge, må den ikke genoptages, hvis infusionsposen har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C) i mere end 3 timer (se pkt. 6.3).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population.

Patienter med nedsat leverfunktion

Provenge er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives nogen specifikke dosisanbefalinger vedrørende sådanne patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hyperkaliæmi, og/eller som følger en kaliumkontrolleret diæt

Provenge er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal tages højde for kaliumindholdet i den enkelte infusion, hvis Provenge gives til patienter med nedsat nyrefunktion, og/eller som får en kaliumkontrolleret diæt. Hyperkaliæmi skal korrigeres inden administration af Provenge (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Provenge til børn og unge under 18 år til indikationen asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk (ikke-visceral) kastrationsresistent prostatacancer hos voksne mænd, hos hvem kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret.

Administration

Provenge er udelukkende beregnet til autolog brug ved intravenøs infusion.

Provenge skal infunderes intravenøst i løbet af ca. 60 minutter. Hele posens indhold skal infunderes. Der må ikke bruges cellefilter. Vitale tegn skal måles mindst 30 minutter før og 30 minutter efter hver infusion. Patienten skal observeres i mindst 30 minutter efter hver infusion. Hvis patienten lider af kardiovaskulær sygdom eller har risiko for kardiell iskæmi, skal lægerne overveje at observere ham i mindst 60 minutter efter hver infusion og måle vitale tegn 30 og 60 minutter efter infusionen.

Hvis det er nødvendigt at afbryde infusionen med Provenge, må den ikke genoptages, hvis infusionsposen har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C) i mere end 3 timer.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Provenge bliver ikke testet for overførbare smitsomme sygdomme, og der er det for en risiko for, at lægemidlet kan overføre smitsomme sygdomme til det sundhedspersonale, der håndterer det. Der skal tages passende forholdsregler ved håndtering af Provenge (se pkt. 4.4).

Det skal sikres, at den GODKENDTE *Final Product Disposition Notification*-formular er modtaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, og at produktets udløbsdato ikke er overskredet (se pkt. 6.6).

Inden infusion skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til de obligatoriske, entydige patientoplysninger på Provenge-posen og på *Final Product Disposition Notification*-formularen.

Posen skal tages ud af den isolerede polyuretanbeholder og undersøges for lækager, ydre skader, fremmede partikler og klumper.

Posens indhold er lettere uklart og har en rødhvid til lyserød farve. Bland og genopslæm forsigtigt posens indhold, og undersøg det for partikler og klumper. Små klumper af cellemateriale skal dispergeres ved forsigtig manual blanding.

Infunder ikke, hvis posen lækker i forbindelse med håndteringen, eller hvis der fortsat er partikler eller klumper i posen.

Fuldstændige anvisninger i klargøring og håndtering af Provenge er anført i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Provenge er udelukkende til autolog brug og må under ingen omstændigheder gives til andre patienter. Inden infusionen skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til de obligatoriske, entydige patientoplysninger på Provenge-posen og på *Final Product Disposition Notification*-formularen (se pkt. 4.2 og 6.6).

Akutte infusionsreaktioner

Der er observeret akutte infusionsreaktioner hos patienter, der blev behandlet med Provenge. Akutte infusionsreaktioner (rapporteret inden for 1 dag efter infusionen) omfattede blandt andet, men var

ikke begrænset til feber, kulderystelser, respirationsproblemer (dyspnø, hypoksi og bronkospasmer), kvalme, opkastning, træthed, hypertension og takykardi. I tilfælde af en akut infusionsreaktion kan infusionen enten foretages langsommere eller afbrydes afhængigt af reaktionens sværhedsgrad. Passende medicinsk behandling skal gives efter behov.

I kontrollerede kliniske studier havde 23,8 % af de patienter, der blev behandlet med Provenge, behov for opioid (én dosis pethidin) på infusionsdagen for at afhjælpe infusionsreaktioner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patienter med hjerte- eller lungesygdomme skal overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Infektion

Patienter med positiv serologisk test for humant immundefektvirus (HIV) 1 og 2, humant T-celle lymfotrop virus (HTLV) 1 og hepatitis B og C blev ekskluderet fra de kontrollerede kliniske studier. Der er ingen data for disse patienter.

Provenge-behandling skal udsættes hos patienter med aktive systemiske infektioner indtil resolution. Der er observeret alvorlige infektioner, herunder sepsis, hos patienter, der blev behandlet med Provenge. Nogle alvorlige tilfælde af infektion og sepsis skyldtes brug af centrale venekatetre. For at reducere risikoen for kateterrelaterede infektioner skal centralt venekateter kun anvendes til patienter med utilstrækkelig adgang til de perifere vener. Sådanne patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på infektion.

Emboliske og trombotiske hændelser

Provenge skal anvendes med forsigtighed til patienter med emboliske og trombotiske sygdomme i anamnesen.

Cerebrovaskulær sygdom

I kontrollerede kliniske studier blev cerebrovaskulære hændelser (hæmoragisk og iskæmisk apopleksi) observeret hos 3,5 % af patienterne i Provenge-gruppen mod 2,6 % af patienterne i kontrolgruppen. Den kliniske betydning heraf kendes ikke.

Kardiovaskulære sygdomme

I kontrollerede kliniske studier blev der observeret myokardieinfarkt hos 0,8 % af patienterne i Provenge-gruppen sammenlignet med hos 0,3 % af patienterne i kontrolgruppen. Den kliniske betydning heraf kendes ikke.

Immunkompromitterede patienter

Provenge skal generelt anvendes med forsigtighed til immunkompromitterede patienter, herunder patienter i systemisk immunsupprimerende behandling, idét det i hvert enkelt tilfælde skal overvejes nøje, om de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko. Der foreligger ingen data for sådanne patienter.

Mikrobiologiske test

Provenge frigives til infusion på baggrund af resultater af flere mikrobiologiske test og sterilitetstest: bestemmelse af mikrobiel kontaminering ved hjælp af Gram Stain, endotoksinindhold og procesintern sterilitet med 2 dages inkubation med henblik på at fastlægge fravær af mikrobiologisk vækst. De endelige testresultater for sterilitet (7 dages inkubation) er ikke tilgængelige på infusionstidspunktet. Hvis testresultaterne for sterilitet bliver positive for kontaminering med mikroorganismer efter, at Provenge er blevet godkendt til infusion, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give den behandlende læge besked om dette og kan bede om yderligere oplysninger fra lægen for at fastslå kilden til kontamineringen. Lægen skal overvåge og/eller behandle patienten efter behov.

Forholdsregler for håndtering af kontrol med smitsomme sygdomme.

Provenge fremstilles ud fra blod fra den specifikke patient og bliver ikke testet for overførbare infektiøse stoffer. Leukaferesemateriale fra patienten bliver testet for infektiøse stoffer i overensstemmelse med gældende krav i de enkelte medlemsstater. Da Provenge er et autologt

produkt, udelukker en positiv test imidlertid ikke, at produktet fremstilles. Derfor er der risiko for, at der overføres infektiøse vira (HIV 1 og 2 samt hepatitis B og C) fra leukaferesemateriale og Provenge til det sundhedspersonale, der håndterer produktet. Sundhedspersonalet skal således tage passende forholdsregler i forbindelse med håndteringen af leukaferesemateriale eller Provenge.

Der er desuden en lille mulighed/risiko for overførsel af infektiøse vira til en patient, som ikke er den person, der skal behandles med Provenge. Derfor er det vigtigt, at procedurene for håndtering og administration af Provenge følges nøje (se pkt. 6.6). Det anbefales på det kraftigste efter hver enkelt infusion at fjerne den patientspecifikke etiket med patientens navn, produktnavnet og identitetskæde/lot-nummeret fra infusionsposen og sætte den ind patientens journal, så forbindelsen mellem patienten og produktets lot-nummer bibeholdes.

Tilfælde, hvor Provenge ikke kan infunderes

Det kan ske, at patienten ikke er i stand til at få en planlagt Provenge-infusion. Dette kan skyldes, at frigivelseskriterierne ikke er blevet overholdt i fremstillingsprocessen, at udløbsdatoen er overskredet, eller at patienten ikke kan overholde det planlagte infusionstidspunkt. I sådanne tilfælde patienten er nødt til at gennemgå en ekstra leukafereseprocedure, hvis behandlingen skal fortsætte. Det anbefales, at intervallet mellem leukafereseprocedurene er minimum 2 uger. I kontrollerede kliniske studier var mere end tre leukaferese procedurer nødvendige hos 25,4 % af patienterne, for at de kunne få tre infusioner. Erfaringerne efter markedsføring, som omfatter over 5.000 behandlede patienter, viste en hyppighed på ca. 19 % (se pkt. 4.2).

Vaccinationer

Fordele og risici ved at vaccinere patienten i løbet af Provenge behandlingsforløbet er ikke blevet undersøgt. Derfor skal vaccination med levende svækkede og inaktiverede vacciner under behandlingen med Provenge overvejes nøje.

Undervisningsmateriale

Alle læger, der har til hensigt at ordinere Provenge, skal gennemgå undervisningsmaterialet og underskrive undervisningscertificerings-formularen. Lægerne skal udlevere undervisningsmaterialet til patienten sammen med indlægssedlen og patientkortet.

Natrium- og kaliumindhold

Dette lægemiddel indeholder ca. 800 mg natrium pr. infusion. Dette skal der tages højde for, hvis patienten følger en natriumkontrolleret diæt. Dette lægemiddel indeholder desuden ca. 45 mg kalium pr. infusion. Dette skal der tages højde for, hvis patienten har nedsat nyrefunktion eller følger en kaliumkontrolleret diæt.

Patienter, som har nedsat nyrefunktion og/eller hyperkaliæmi

Der skal tages højde for natrium- og kaliumindholdet i den enkelte infusion, hvis Provenge gives til patienter med kardiovaskulære sygdomme eller nedsat nyrefunktion. Hyperkaliæmi skal korrigeres før administration af Provenge (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Provenge.

Provenge er beregnet til at stimulere immunsystemet. Immunkompromitterede patienter og patienter i systemisk immunsupprimerende behandling blev ekskluderet fra de kontrollerede kliniske studier. Samtidig brug af immunsupprimerende stoffer som f.eks. systemiske kortikosteroider kan ændre virkningen af og/eller sikkerheden ved Provenge. Derfor skal samtidig brug af immunsupprimerende stoffer som f.eks. systemiske kortikosteroider undgås under Provenge-behandlingen. Patienterne skal vurderes nøje for at afgøre, om det er klinisk hensigtsmæssigt at seponere immunsupprimerende stoffer inden behandlingen med Provenge (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Provenge er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Amning

Provenge er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Fertilitet

Indvirkningen på mænds fertilitet er ikke kendt.

Konventionelle studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet anses ikke for relevante ud fra karakteren af og den tilsigtede kliniske brug af dette autologe celleterapiprodukt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Provenge påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage træthed, svimmelhed, synkope, kulderystelser og hovedpine. Patienterne skal rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis de oplever de nævnte symptomer, når de har fået Provenge-infusion.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Sikkerhedsvurderingen af Provenge er baseret på data fra 601 prostatacancerpatienter i fire randomiserede, kontrollerede kliniske studier (3 studier med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer og 1 studie med androgenafhængig prostatacancer) samt i forbindelse med overvågning efter markedsføringen.

Alvorlige bivirkninger inkluderer akutte infusionsreaktioner, katetersepsis, stafylokokbakteriæmi, myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er kulderystelser, træthed, pyreksi, kvalme, artralgi, hovedpine og opkastning.

I det randomiserede, kontrollerede pivotalstudie (D9902B, IMPACT, se pkt. 5.1) blev Provenge seponeret hos 1,5 % af patienterne på grund af bivirkninger. Nogle patienter udviklede infektioner, herunder sepsis. Infektioner som følge af kontamineret produkt forekom også hos nogle patienter. Et lille antal af disse patienter stoppede behandlingen af denne grund.

Tabel over bivirkninger

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring og er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter faldende grad af alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger i kliniske studier og rapporter efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Bakteriæmi
	Ikke almindelig	Katetersepsis Kateterrelaterede infektioner Infektioner omkring kateteret Sepsis
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi*
	Almindelig	Trombocytopeni*
	Ikke almindelig	Eosinofili
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed Paræstesi* Oral paræstesi* Hovedpine
	Almindelig	Cerebrovaskulær hændelse Transitorisk cerebral iskæmi Tremor Hypæstesi Rygmarvskompression Synkope
	Ikke almindelig	Cerebralt infarkt
Hjerte	Almindelig	Atrieflimren
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt Myokardieiskæmi
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hypoksi Hvæsende vejrtrækning Dyspnø
	Ikke almindelig	Bronkospasmer
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning Kvalme
	Almindelig	Abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt Hyperhidrose Pruritus Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi Myalgi
	Almindelig	Muskelspasmer*
Nyrer og urinveje	Almindelig	Hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Kulderystelser Træthed Pyreksi Smerter Asteni
	Almindelig	Influenzalignende sygdom Gener i brystet
	Ikke almindelig	Reaktioner på infusionsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Meget almindelig	Citrattoksicitet*

* Primært i forbindelse med leukafereseproceduren.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Akutte infusionsreaktioner

I kontrollerede kliniske studier udviklede 71,2 % af patienterne i Provenge-gruppen en akut infusionsreaktion. De hyppigste reaktioner (≥ 20 %) var kulderystelser, feber og træthed. Hos 95,1 % af de patienter, der indberettede akutte infusionsreaktioner, var bivirkningerne lette eller moderate. Feber og kulderystelser var normalt overstået på 2 dage (i henholdsvis 71,9 % og 89,0 % af tilfældene).

I kontrollerede kliniske studier blev der rapporteret svære (grad 3) akutte infusionsreaktioner hos 3,5 % af patienterne i Provenge-gruppen. Disse reaktioner omfattede kulderystelser, feber, træthed, asteni, dyspnø, hypoksi, bronkospasmer, svimmelhed, hovedpine, hypertension, muskelsmerter, kvalme og opkastning. Incidensen af svære bivirkninger var højere efter den anden infusion (2,1 % mod 0,8 % efter første infusion) og faldt til 1,3 % efter den tredje infusion. Nogle patienter (1,2 %) i Provenge-gruppen blev indlagt inden for 1 dag efter infusionen for at få behandling for de akutte infusionsreaktioner. Ingen akutte infusionsreaktioner af grad 4 eller 5 blev rapporteret hos patienterne i Provenge-gruppen.

I kontrollerede kliniske studier havde 23,8 % af de patienter, der blev behandlet med Provenge, behov for opioid (én dosis pethidin) på infusionsdagen for at afhjælpe infusionsreaktioner, mens tallet for patienterne i kontrolgruppen var 2,4 % (se pkt. 4.2 og 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret alvorlige akutte infusionsreaktioner – hypotension og synkoper. Nogle af disse reaktioner har ført til hospitalsindlæggelse.

Patienterne skal informeres om muligheden for senreaktioner og have at vide, at de skal kontakte en læge, hvis de får symptomer som dyspnø, bronkospasmer, svimmelhed, udslæt eller pyreksi.

Infektion

I kontrollerede kliniske studier fik 27,5 % af forsøgspersonerne i Provenge-gruppen og 27,7 % af forsøgspersonerne i kontrolgruppen infektioner. Alvorlige infektioner opstod hos 4,7 % af forsøgspersonerne i Provenge-gruppen og hos 4,0 % af forsøgspersonerne i kontrolgruppen. De hyppigste alvorlige infektioner i Provenge-gruppen var katetersepsis (0,7 %), stafylokokbakteriæmi (0,7 %), sepsis (0,7 %), stafylokoksepsis (0,5 %) og pneumoni (0,5 %).

Der er rapporteret om alvorlige infektioner i forbindelse med overvågning efter markedsføringen, herunder device-relateret infektion, device-relateret sepsis, pneumoni, sepsis, bakteriæmi og urinvejsinfektioner.

Bivirkninger med relation til leukaferese

Hver indgift af Provenge forudgås af en standard-leukafereseprocedure ca. 3 dage inden den planlagte infusion. Citra er generelt den foretrukne antikoagulant til brug i forbindelse med leukaferese og kan medføre hypokalcæmi. De bivirkninger, der hyppigst blev rapporteret senest 1 dag efter en leukafereseprocedure i kontrollerede kliniske studier, omfattede citrattoksicitet (14,6 %), oral paræstesi (12,0 %) og paræstesi (11,1 %). Yderligere bivirkninger, der ofte blev rapporteret senest 1 dag efter en leukafereseprocedure i kontrollerede kliniske studier, omfattede træthed (5,5 %), muskelspasmer (4,0 %), kulderystelser (3,0 %), svimmelhed (2,8 %) og anæmi (2,8 %). Derudover er der spontant post-marketing blevet rapporteret trombocytopeni, som har haft tidsmæssig sammenhæng med leukaferesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Hver Provenge-infusion indeholder det maksimale antal celler, der kan fremstilles ud fra en enkelt leukafereseprocedure. Antallet af celler in Provenge overstiger ikke antallet af celler fra leukaferesen. Der er ingen kendte forekomster af overdosering, hverken i forbindelse med en enkelt infusion eller med et fuldt behandlingsforløb med Provenge.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulanter, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX17.

Virkningsmekanisme

Provenge er en autolog cellulær immunterapi, designet til at udløse en immunreaktion, der er målrettet *prostatic acid phosphatase* (PAP), et antigen, der udtrykkes i de fleste prostatacancertyper. Mononukleære celler fra perifert blod, opsamlet fra patienterne, dyrkes med PAP-GM-CSF, et fusionsprotein bestående af PAP knyttet til granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), som er en immunaktivator. Under *ex vivo*-dyrkning af PAP-GM-CSF optager og omdanner aktiverede APC'er (antigenpræsenterende celler) det rekombinante målantigen til peptider, som derefter præsenteres for T-celler. Produktkarakterisering viser, at PAP- og PAP-GM-CSF-fusionsproteinspecifikke T-celler genereres under Provenge-behandling og kan påvises i patienternes perifere blod efter behandlingen.

Farmakodynamiske virkninger

Som en del af batchfrigivelsen bliver hvert produkt vurderet med hensyn til aktivering af antigenpræsenterende celler (APC'er) ud fra forøget overflade-CD54-ekspression efter dyrkning med PAP-GM-CSF. CD54 er et kombineret adhæsionsmolekyle og co-stimulerende molekyle, som er afgørende for dannelsen af den immunologiske synapse mellem en APC og en T-celle. Graden af opregulering af CD54 korrelerer med den generelle overlevelse observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier foretaget med Provenge til behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer. I det kliniske studie D9902B (IMPACT) blev 237 ud af de 512 randomiserede patienter vurderet for udvikling af humorale eller cellulære immunreaktioner (T-celleproliferation og gamma-interferon (γ -interferon)-ELISPOT) på målantigener ved *baseline* i uge 6, 14 og 26. Antistofreaktioner (IgM og IgG) på både PAP-GM-CSF og PAP-antigenerne blev observeret i Provenge-gruppen i løbet af opfølgingsperioden. T-celleproliferation og γ -interferon-ELISPOT-reaktioner på PAP og PAP-GM-CSF blev observeret i celler fra perifert blod opsamlet i løbet af opfølgingsperioden fra patienter i Provenge-gruppen, men ikke i kontrolgruppen. Der var sammenhæng mellem cellulær respons og antistofreaktioner på PAP og PAP-GM-CSF i Provenge-gruppen og forbedret overlevelse. Neutraliserende antistofreaktioner på GM-CSF var forbigående.

Klinisk virkning og sikkerhed

Proverages virkning og sikkerhed ved behandling af patienter med asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk kastrationsresistent prostatacancer blev undersøgt i tre randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede, multicenter fase III-studier, der lignede hinanden: D9902B (IMPACT), D9901 og D9902A. Behandling af de deltagende patienter med kirurgisk eller medicinsk kastration (f.eks. luteiniserende hormonfrigivende hormon-agonist (LHRH) eller gonadotropinfrigivende hormon-antagonist (GnRh)) var mislykkedes, og de havde metastaser i bløddele og/eller knogler. Patienterne havde ikke behov for opioidanalgetika for at dæmpe smerter, og flertallet af dem havde ikke fået kemoterapi inden studierne.

Efter randomisering gennemgik patienter fra begge behandlingsgrupper 3 leukafereseprocedurer (med ca. 2 ugers mellemrum, intervalområde: 1 til 15 uger). Hver leukaferese blev ca. 3 dage senere efterfulgt af infusion af Provenge eller kontrol. Kontrollen bestod af ikke-aktiverede autologe mononukleære celler fra perifert blod. Afhængigt af sygdomsudvikling fik patienterne anden anticancerbehandling efter lægens skøn. Patienterne i kontrolgruppen kunne deltage i en åben

protokol og få forsøgsbehandling med autologe celler fremstillet af celler, der var blevet kryopræservede, da kontrolproduktet blev lavet.

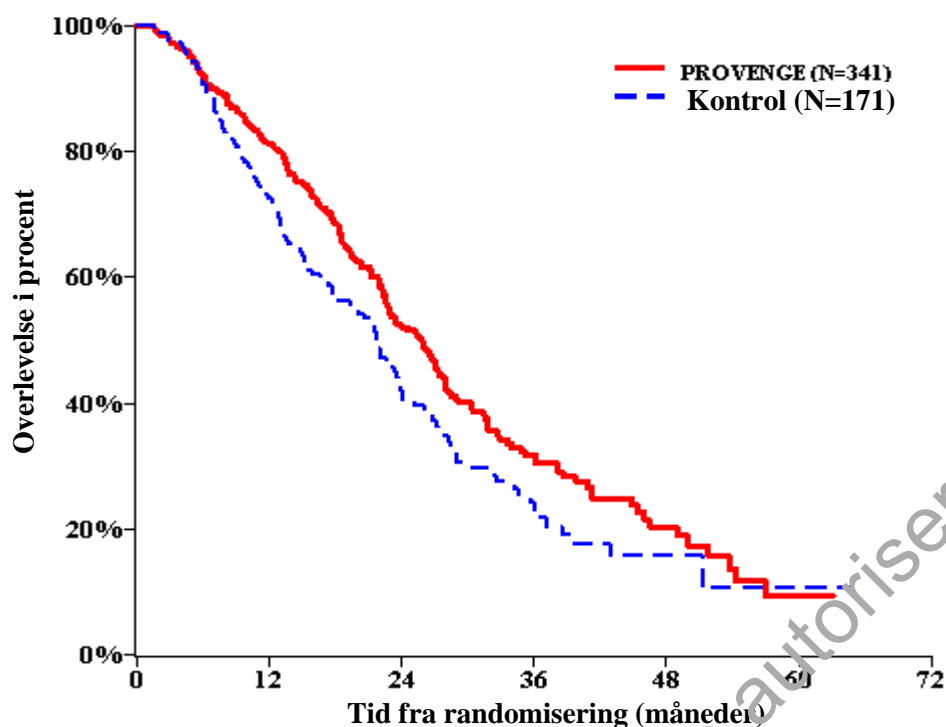
IMPACT-studiet

IMPACT-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie med patienter med asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk kastrationsresistent prostatacancer. De kvalificerede patienter havde metastaser i bløddele og/eller knogler med aktuel eller historisk dokumenteret sygdomsprogression samtidig med kirurgisk eller medicinsk kastration, dokumenteret ved progression af prostata-specifikt antigen (PSA) i serum og/eller sygdom i knogler eller bløddele samt ECOG-performancestatus på 0 eller 1. Eksklusionskriterierne omfattede viscerale (lever-, lunge- eller hjerne-) metastaser, malign pleuraeffusion eller malign ascites, patologiske frakturer af lange knogler, overhængende risiko for patologiske frakturer af lange knogler (kortikal erosion ved røntgen > 50%), rygmarvskompression, moderate til svære prostatacancer-relaterede smerter, brug af opioider til lindring af cancerrelaterede smerter samt kemoterapi inden for de sidste tre måneder før randomiseringen. Det primære effektmål var den samlede overlevelse. Sekundære effektmål omfattede tid til objektiv sygdomsprogression, tid til klinisk progression og fordoblingstid for PSA.

I alt blev 512 patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få Provenge (n = 341) eller kontrol (n = 171). Medianalderen var 71 år, 90 % af patienterne var kaukasere, og de havde alle en forventet levetid på mindst 6 måneder. 35 % af patienterne havde gennemgået radikal prostatektomi, 54 % havde fået lokal strålebehandling, og 82 % havde fået kombineret androgen blokade. Alle patienter havde *baseline*-testosteronniveau < 50 ng/ml. 48 % af patienterne var i behandling med bisfosfonater, og 18 % havde tidligere fået kemoterapi, herunder docetaxel. 82 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus på 0, 75 % havde en Gleason-score på ≤ 7 . 44 % havde metastaser i knogler og bløddele, 48 % havde kun metastaser i knogler, 7 % havde kun metastaser i bløddele, og 43 % havde over 10 knoglemetastaser.

En statistisk signifikant forbedring i den samlede overlevelse blev observeret hos patienter, som blev behandlet med Provenge: 22,5 % reduktion i dødsrisikoen sammenlignet med de patienter, der fik kontrol (se tabel 2 og figur 1). Af patienterne i kontrolgruppen gik 64 % over til at få forsøgsbehandling med autologe celler fremstillet af celler, der var blevet kryopræservede, da kontrolproduktet blev lavet. Patienterne blev ikke randomiseret til efterfølgende autolog cellulær immunterapi.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse, IMPACT-studiet



En retrospektiv delgruppeanalyse indikerer størst effekt af Provenge-behandlingen hos patienter med *baseline*-PSA-niveau under 22,1 ng/ml (HR = 0,521 (95 %-KI: 0,309-0,879)). Der blev observeret en middel behandlingseffekt hos patienter med *baseline*-PSA 22,1-50,1 ng/ml (HR = 0,685 (95 %-KI: 0,431-1,088)) og hos patienter med *baseline*-PSA 50,1-134,1 ng/ml (HR = 0,819 (95 %-KI: 0,532-1,262)). Patienter med *baseline*-PSA-niveau over 134,1 ng/ml oplevede en mindre effekt af behandlingen (HR = 0,853 (95 %-KI: 0,554-1,315)).

Analyser af tid til objektiv sygdomsprogression, tid til klinisk progression og fordoblingstid for PSA viste ikke statistisk signifikante resultater.

Understøttende studier

D9901-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie med patienter med metastatisk kastrationresistent prostatacancer uden cancerrelaterede smerter. Det primære effektmål var tid til sygdomsprogression, hvilket ikke nåede statistisk signifikans. Samlet overlevelse var ikke et effektmål for studiet, men en foruddefineret analyse. Patienter, der blev behandlet med Provenge, havde en statistisk signifikant bedre overlevelse i forhold til patienter, der havde fået kontrol.

Et tredje studie, D9902A, som svarede til D9901-studiet mht. design, blev afsluttet, inden den planlagte tilgang baseret på resultaterne for tid til sygdomsprogression i D9901-studiet var nået. Det primære effektmål var tid til sygdomsprogression, og det sekundære effektmål var samlet overlevelse. Ingen af effektmålene nåede statistisk signifikans.

Oversigt over studieresultaterne

Tabel 2 viser resultaterne for samlet overlevelse observeret i IMPACT, D9901- og D9902A-studierne.

Tabel 2 Oversigt over samlet overlevelse (alle patienter, som var randomiseret)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N = 341)	Kontrol (N = 171)	Provenge (N = 82)	Kontrol (N = 45)	Provenge (N = 65)	Kontrol (N = 33)
Gennemsnitlig samlet overlevelse, måneder (95 %-KI)	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)
<i>Hazard ratio</i> (95 %-KI)	0,775 ^a (0,614-0,979)		0,586 ^b (0,388-0,884)		0,786 ^b (0,484-1,278)	
p-værdi	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36-måneders-overlevelse (%)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21 %

^a Risikoforhold og p-værdi baseret på Cox-modellen korrigeret for PSA (ln) og LDH (ln) og stratificeret ud fra anvendelse af bisfosfonat, antal knoglemetastaser og primær Gleason grad.

^b Risikoforhold baseret på den ukorrigerede Cox-model.

^c p-værdi baseret på en log-rank-test.

Forkortelser: KI = konfidensinterval.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Provenge i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af prostatacancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Provenge er en behandling med autologe celler. Provenge er af en sådan beskaffenhed, at konventionelle studier inden for farmakokinetik, absorption, fordeling, metabolisme og elimination ikke er relevante.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke blevet udført konventionelle studier af toksikologi, karcinogenicitet, mutagenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Natriumlactat
Kaliumchlorid
Calciumchlorid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I den isolerede beholder

18 timer

Efter fjernelse fra den isolerede beholder

Lægemidlet skal anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, må opbevaringstiden under anvendelse ikke overskride 3 timer ved stuetemperatur (25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar posen i den isolerede beholder for at opretholde den korrekte opbevaringstemperatur (2 °C-8 °C), indtil infusionen gives.

Beholderen må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

250 ml dispersion i en pose (åndbar polyolefin-trilaminatpose med 3 prøveporte (2 porte med spids og 1 port med forseget rør)).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Provenge er kun beregnet til autolog anvendelse. Patientens identitet skal sammenholdes med de obligatoriske, entydige patientoplysninger på infusionsposen og på *Final Product Disposition Notification*-formularen, inden infusionsvæsken administreres.

Provenge bliver ikke testet for overførbare infektiøse stoffer. Leukaferesemateriale fra patienter bliver testet for infektiøse stoffer i overensstemmelse med de gældende krav i de enkelte medlemsstater. Da Provenge er et autologt produkt, udelukker en positiv test imidlertid ikke fremstillingen af produktet. Derfor er der risiko for overførsel fra leukaferesemateriale og fra Provenge af smitsomme sygdomme til det sundhedspersonale, der håndterer produktet. Sundhedspersonalet skal derfor tage passende forholdsregler i forbindelse med håndtering af leukaferesemateriale eller Provenge (se pkt. 4.4).

Håndteringsvejledning

Inden du håndterer eller administrerer Provenge

- Provenge sendes direkte til den afdeling, hvor infusionsvæsken skal administreres. Infusionsposen ligger i en isoleret polyuretanbeholder, som er pakket i en forsendelseskasse. Den isolerede beholder og gelpakkerne i beholderen er udformet til at sikre, at Provenge-infusionsvæsken opretholder en passende transport- og opbevaringstemperatur, indtil den administreres. Må ikke bestråles.
- Yderemballagen (forsendelseskassen) åbnes, og de produkt- og patient-specifikke etiketter øverst på den isolerede beholder verificeres. Tag ikke den isolerede beholder ud af forsendelseskassen, og undlad at åbne låget på den isolerede beholder, før patienten er klar til infusion.

Klargøring af infusionen

Sørg for aseptisk håndtering, når du klargør infusionen.

Det skal du tjekke inden infusion

- Det skal sikres, at *Final Product Disposition Notification*-formularen med patientens identifikationsoplysninger, udløbsdato og -tidspunkt samt godkendelsesstatus (godkendt til infusion eller afvist) er modtaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- Det skal bekræftes, at patientens identitet svarer til de obligatoriske, entydige patientoplysninger på Provenge-posen og på *Final Product Disposition Notification*-formularen.

- Når patienten er gjort klar til infusion, og den GODKENDTE *Final Product Disposition Notification*-formular er modtaget, tages Provenge-posen ud af den isolerede beholder og kontrolleres for utætheder, ydre skader, fremmede partikler og klumper.
- Posens indhold er lettere uklart og har en råhvid til lyserød farve. Bland og genopslæm forsigtigt posens indhold, og undersøg det for klumper. Små klumper af cellemateriale skal dispergeres ved forsigtig manuel blanding.
- Hvis Provenge-posen lækker eller er beskadiget, eller hvis der fortsat er partikler eller klumper i posen efter forsigtig manuel blanding, **må produktet ikke anvendes.**

Administration

- Infusionen skal påbegyndes inden den udløbsdato og det udløbstidspunkt, der er angivet på *Final Product Disposition Notification*-formularen og posens etiket. **Infusion af Provenge må ikke foretages, hvis præparatet er udløbet.**
- Kun én af de to spidsporte skal bruges, og for at undgå kontaminering må den ikke åbnes inden administration.
- Provenge-infusionsvæsken skal infunderes i løbet af ca. 60 minutter gennem en kanyler med stort hul, der er egnet til transfusion af røde blodceller. Dette system til perifer indgift bruges hyppigt i klinisk praksis til transfusion af blodkomponenter. **Brug ikke et cellefilter til infusion.** Hele infusionsposens indhold skal bruges.
- Hvis det er nødvendigt at afbryde infusionen med Provenge, må den ikke genoptages, hvis infusionsposen har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C) i over 3 timer.

Efter infusionen

- Når infusionen er færdig, skal den patientspecifikke etiket på infusionsposen tages af og sættes ind i patientens journal.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Tlf.: +44 (0)20 7554 2223
Fax: +44 (0)20 7554 2701
dendreonuk@dendreon.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/367/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Provenge findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. **FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederlandene

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederlandene

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLÆVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Provenge i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale instruktionsmaterialets indhold og format med den relevante nationale myndighed. MAH skal også efter aftale med den relevante nationale myndighed fastsætte eventuelle krav, hvad angår forudgående inspektion af aferesecentre og kurser i brug af Provenge for sundhedspersoner.

MAH skal sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere eller bruge Provenge, får udleveret følgende:

1. Produktresumé (SPC)
2. Instruktionsmateriale til sundhedspersoner
3. Tjeklister til Provenge-behandling
4. Skemaer, der skal udfyldes ved brug af aferese-katetre
5. Instruktionsmateriale til patienter
6. Patientkort til registrering af de fastsatte datoer for leukaferese og infusion

Instruktionsmaterialet til sundhedspersoner:

- omfatter en blanket for gennemført kursus i henhold til aftale med den relevante nationale myndighed
- beskriver udvælgelsen af patienter, der kan behandles med Provenge
- beskriver de specifikke krav til håndtering og administration af Provenge
- beskriver kravene med hensyn til identitetskæde
- understreger nødvendigheden af at udlevere instruktionsmateriale til patienterne og forklare dem, hvordan de skal bruge patientkortet
- henleder opmærksomheden på EU-registret over patienter, der behandles for metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, og forklarer, hvordan man registrerer patienterne heri.

Instruktionsmaterialet til patienter og/eller plejere:

- forklarer, hvordan leukaferesen foregår
 - forklarer, hvad Provenge-behandlingen går ud på.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Oprette og føre et EU-baseret observationsregister over mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) for at vurdere den samlede overlevelse, risikoen for iskæmisk apopleksi og myokardieinfarkt efter behandling med Provenge samt andre identificerede og potentielle risici (observationsstudie P13-1)	Indsendelse af forsøgsprotokol med den første PSUR Interimdata medsendes i hver PSUR Endelig studierapport 31. december 2018
Tilvejebringe data fra det USA-baserede observationsregister (PROCEED, studie P10-3)	Interimdata medsendes i hver PSUR Endelig studierapport 30. september 2016
Indsende resultaterne fra studie P-11, et randomiseret, dobbeltblindet studie til vurdering af Provenge <i>versus</i> placebo hos patienter med ikke-metastatisk prostatacancer, der fik PSA-forhøjelse efter radikal prostatektomi	Endelig studierapport 31. december 2020

<p>Gennemføre studie P12-1 til vurdering af de karakteristika, der er prædiktive for en positiv billeddiagnostik, hvad angår fjernmetastaser hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer. Studiet skal sammenfatte patientkarakteristika ved <i>baseline</i>, herunder PSA og fordoblingstiden for PSA, antallet af patienter, der udvikler metastatisk sygdom, de behandlinger, patienterne får efter diagnosticering af metastatisk sygdom, samt effektparametrene efter de efterfølgende behandlinger, herunder PSA-progression, PSA-progressionsfri overlevelse, tid til anden- eller tredjevalgsbehandling samt samlet overlevelse</p>	<p>Indsendelse af studieprotokol senest 1 måned efter godkendelse Årlig opdatering af resultaterne fra studiet Endelig studierapport 31. december 2019</p>
---	--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ISOLERET POLYURETANBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-celler/250 ml dispersion til infusion.

Autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én pose indeholder autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (*prostatic acid phosphatase-granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor*) og indeholder minimum 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-celler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid

Natriumlactat

Kaliumchlorid

Calciumchlorid.

Der er flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Dispersion til infusion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bland og genopslæm posens indhold forsigtigt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs infusion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

Fjern ikke det øverste isolerede låg, og luk ikke den isolerede beholder op, før følgende to ting er sket:

- Du har modtaget *Final Product Disposition Notification*-formularen, som bekræfter, at produktet er GODKENDT.
- Patienten er ankommet til afdelingen og er klar til infusion.

Giv ikke infusionen, hvis præparatet er udløbet, har været opbevaret mere end 3 timer ved stuetemperatur (25 °C) eller har synlige partikler eller klumper trods forsigtig manual blanding.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato (dd måned åååå), klokkeslæt, tidszone

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar posen i den isolerede beholder for at opretholde den korrekte opbevaringstemperatur (2 °C-8 °C), indtil infusionen skal gives.

Beholderen må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/867/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot-nummer/identitetskæde
Patientens fornavn, mellemnavnsinitial, efternavn
Patientens fødselsdato

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INFUSIONSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-celler/250 ml dispersion til infusion.

Autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én pose indeholder autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (*prostatic acid phosphatase*-granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor) og indeholder minimum inklusive minimum 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-celler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid

Natriumlactat

Kaliumchlorid

Calciumchlorid.

Der er flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Dispersion til infusion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Bland og genopslæm posens indhold forsigtigt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs infusion.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

Giv ikke infusionen, hvis præparatet er udløbet, har været opbevaret mere end 3 timer ved stuetemperatur (25 °C) eller har synlige partikler eller klumper trods forsigtig manual blanding.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato (dd måned åååå), klokkeslæt, tidszone

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar posen i den isolerede beholder for at opretholde den korrekte opbevaringstemperatur (2 °C-8 °C), indtil infusionen skal indgives.

Beholderen må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot-nummer/identitetskæde
Patientens fornavn, mellemnavnsinitial, efternavn
Patientens fødselsdato

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-celler/250 ml dispersion til infusion

Autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får lægemidlet, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide om Provenge
3. Sådan får du Provenge
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Provenge benyttes til at få din prostatakræft under kontrol. Provenge består af immunceller (en del af kroppens naturlige forsvarssystem), der er taget fra dit blod (kaldes også autologe immunceller). Disse immunceller er derefter blevet blandet med et antigen (et protein, der stimulerer dit immunsystem) på et særligt forarbejdningscenter. Når Provenge gives som drop (infusion) gennem en vene, fungerer det ved at lære dine immunceller at genkende prostatakræftceller og gå til angreb på dem.

Provenge bruges til behandling for prostatakræft, der har spredt sig uden for prostata (men ikke til lever, lunge og hjerne), og som ikke længere påvirkes af lægemidler, som sænker indholdet af det mandlige kønshormon testosteron. Provenge gives til patienter, der ikke vurderes som egnede til at få kemoterapi.

2. Det skal du vide om Provenge

Du må ikke få Provenge

hvis du er allergisk (overfølsom) over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Provenge (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, inden du får Provenge, hvis noget af nedenstående gælder for dig, da du i så fald skal overvåges nøje under og efter infusionen:

- hvis du har en infektion, der påvirker hele kroppen, f.eks. sepsis ("blodforgiftning"), som viser sig ved høj temperatur og hurtig hjerterytme (puls) eller vejrtrækning.
- hvis du tidligere har haft et slagtilfælde.
- hvis du har hjerteproblemer, herunder blokerede blodårer, som kan medføre et hjerteanfald.
- hvis du har nedsat immunforsvar (dit immunsystems evne til at bekæmpe infektioner er nedsat) eller tager immundæmpende medicin (f.eks. lægemidler, der bruges til at behandle

eller forebygge organafstødning efter en transplantation, og visse lægemidler til behandling af leddegigt, dissemineret sklerose, Crohns sygdom og ulcerøs tyktarmsbetændelse).

- hvis du følger en natrium- eller kaliumfattig diæt eller har nedsat nyrefunktion.

Din læge kan beslutte, at det ikke vil være hensigtsmæssigt at behandle dig med Provenge på grund af en eller flere af ovennævnte tilstande.

Behandling med Provenge kan **i løbet af den første dag** medføre reaktioner, som skyldes infusionen, f.eks.:

- feber, kulderystelser og åndedrætsbesvær
- kvalme eller opkastning
- træthed
- hurtig hjerterytme (puls), forhøjet blodtryk, lavt blodtryk og besvimelse.

For at mindske disse reaktioner kan lægen foreslå, at du tager paracetamol og antihistamin ca. 30 minutter før behandlingen med Provenge.

Hvis du får **alvorlige reaktioner under** infusionen, kan lægen enten sænke infusionshastigheden eller stoppe infusionen. Det kan være, du også får anden medicin, hvis der er behov for det. Sig det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får det dårligt under infusionen.

Provenge er fremstillet til dig personligt ved brug af dit eget blod og må ikke anvendes til andre end dig.

Provenge underkastes flere tests for at sikre, at det er sterilt. Da det skal gives kort tid efter fremstillingen, foreligger de endelige sterilitetsresultater for Provenge ikke altid, når du får infusionen. Hvis de endelige testresultater viser, at medicinen ikke var steril, vil lægen få besked, og du vil blive overvåget nøje for eventuelle tegn på infektion og om nødvendigt få behandling.

Situationer, hvor du ikke kan få Provenge

Det kan ske, at en planlagt Provenge-infusion ikke kan gennemføres. Det kan skyldes forskellige forhold, f.eks.:

- at der er et problem på det tidspunkt, hvor dine blodceller bliver indsamlet inden fremstillingen af Provenge
- at der ikke er nok af den rigtige type celler til at fremstille produktet.
- at produktet er blevet forurenset.
- at produktet når for sent frem til den afdeling, hvor du skal have din behandling
- at produktet er beskadiget ved ankomst til afdelingen – f.eks. hvis posen med produktet er utæt, eller hvis cellerne har dannet klumper, der ikke kan opslæmmes.

Hvis lægen i sådanne tilfælde beslutter, at behandlingsforløbet skal fortsætte, vil der blive gennemført en ny opsamling af blodceller (leukaferese), og fremstillingsprocessen vil blive gentaget – se oplysningerne om leukaferese i afsnit 3. I de kliniske studier var der omkring en fjerdedel af patienterne, hvor mere end tre leukafereser var nødvendige, for at patienten kunne få tre infusioner med Provenge.

Børn og teenagere

Provenge er udelukkende beregnet til voksne mænd. Lægemidlet må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Provenge

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Formålet med Provenge er at stimulere dit immunsystem, og det kan derfor være u hensigtsmæssigt for dig at blive behandlet med Provenge, hvis du tager andre lægemidler, som kan påvirke dit immunsystems evne til at blive stimuleret af Provenge, f.eks. immundæmpende medicin som den, der bruges til at forebygge organafstødning efter transplantation, og visse lægemidler, som bruges til at behandle leddegigt, dissemineret sklerose, Crohns sygdom og ulcerøs tyktarmsbetændelse.

Hvis du har behov for at blive vaccineret samtidig med, at du bliver behandlet med Provenge, skal du først tale med din læge om det.

Graviditet, amning og fertilitet

Provenge må kun bruges til mænd. Provengens påvirkning af mænds frugtbarhed kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt, kraftsløs eller svimmel eller få hovedpine, når du har fået en Provenge-infusion. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner, før du får det bedre.

Provenge indeholder natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder:

- ca. 800 mg natrium pr. infusion. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der har hjerteproblemer eller følger en natriumfattig diæt.
- ca. 45 mg kalium pr. infusion. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der har nedsat nyrefunktion eller følger en kaliumfattig diæt.

3. Sådan får du Provenge

Provenge må kun gives af en læge eller sygeplejerske, der er uddannet i at give Provenge. Sidst i denne indlægsseddel findes instruktion til lægen og sundhedspersonalet i at håndtere og give Provenge.

Provenge fremstilles ud fra dine egne blodceller, og de bliver opsamlet ca. 3 dage før hver planlagt infusion. Denne opsamling tager 3 til 4 timer (se afsnittet "Inden behandlingen med Provenge" nedenfor). Dit blod bliver testet, før det opsamles (se afsnittet "Blodprøver").

Inden behandlingen med Provenge

1. Det første trin i behandlingen er at opsamle dine blodceller for at fremstille din helt personlige Provenge-infusionsvæske. Denne proces kaldes **leukaferese**, og der sker det, at dine hvide blodceller udtrækkes fra blodet, normalt fra venerne i dine arme. Der benyttes en maskine, der tager blod fra den ene arm, udtrækker de hvide blodceller og giver dig resten af blodet tilbage, normalt i den anden arm. Denne proces tager normalt 3-4 timer. Da du skal have 3 Provenge-behandlinger, er det nødvendigt at gennemføre processen mindst 3 gange. Du skal gennemgå en leukaferese ca. 3 dage før hver af dine 3 Provenge-behandlinger.
2. Det andet trin består i at sende de opsamlede celler til et særligt forarbejdningscenter, hvor de blandes med et antigen og gøres klar til infusion.

Blodprøver

Før eller på den dag, hvor dine blodceller bliver opsamlet, får du taget en blodprøve, der skal bruges til en komplet blodtælling. Blodtællingen skal vise, om du har nok blodceller til, at leukaferesen kan udføres sikkert. Derudover bliver dit blod undersøgt for specifikke virusser (f.eks. HIV-1, HIV-2, hepatitis B og hepatitis C). Disse undersøgelser er et lovkrav og skal sikre, at dine blodceller kan håndteres sikkert af det sundhedspersonale, der deltager i din behandling. Det kan være, at du skal have foretaget flere blodtællinger i løbet af behandlingen, hvis reglerne i dit land eller på dit behandlingssted foreskriver det. Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis du vil have mere at vide om undersøgelsen af dit blod.

Sådan foregår behandlingen med Provenge, og så længe varer den

For at dæmpe eventuelle reaktioner på behandlingen kan lægen foreslå, at du tager paracetamol og antihistamin ca. 30 minutter før infusionen.

Du får Provenge via et drop (infusion) i en af dine blodårer (en vene - intravenøs indgift).

Du vil få 3 Provenge-infusioner i alt med ca. 2 ugers mellemrum.

Den første Provenge-infusion vil blive givet ca. 3 dage efter celleopsamlingen og vil vare ca. 1 time (se også "Advarsler og forsigtighedsregler" i afsnit 2). Du bliver overvåget før og under infusionen. Hvis Provenge-infusionen af en eller anden grund må afbrydes, må lægen ikke genoptage infusionen, hvis lægemidlet har været opbevaret ved stuetemperatur i over 3 timer.

Når infusionen er færdig, vil du være under observation i mindst 30-60 minutter, hvorefter du kan tage hjem igen.

Din behandling vil omfatte mindst 6 besøg på den klinik eller afdeling, hvor der foretages blodcelleopsamling. Det kan være, du skal komme til et eller flere yderligere besøg for at få dit blod undersøgt inden leukaferesen (afhængigt af praksis på den afdeling eller klinik, hvor du behandles).

Det kan også være, dit blod bliver undersøgt under leukaferese-besøgene:

Besøg 1 – Blodcelleopsamling (leukaferese)

Besøg 2 – Provenge-infusion

Besøg 3 – Blodcelleopsamling (leukaferese)

Besøg 4 – Provenge-infusion

Besøg 5 – Blodcelleopsamling (leukaferese)

Besøg 6 – Provenge-infusion.

Lægen giver dig en tidsplan for, hvornår der skal foretages celleopsamling og Provenge-infusion. Tiderne bliver skrevet på dit patientkort, som du skal tage med til hvert besøg.

Overholdelse af aftalerne

Det er meget vigtigt, at du kommer til tiden, når du har en aftale. Hvis du udebliver fra en aftale, så du ikke får din Provenge-infusion, vil infusionsvæsken ikke kunne bruges. Så må lægen lave en ny aftale med dig om celleopsamling (leukaferese) og infusion.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger er beskrevet her:

Bivirkninger, der skyldes infusionen

Under infusionen eller i løbet af de efterfølgende 24 timer kan du få en række meget almindelige symptomer: kulderystelser, feber, træthed, svaghedsfornemmelse, hovedpine, kvalme, opkastning, muskelsmerter og svimmelhed. Du kan også opleve nogle almindelige bivirkninger: besvimelse, blålig misfarvning af huden, læberne og/eller neglene på grund af nedsat iltindhold i blodet, hvæsende vejrtrækning, højt eller lavt blodtryk og åndedrætsbesvær.

Sig det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får nogen af disse symptomer, da det kan være nødvendigt at nedsætte infusionshastigheden eller afbryde infusionen. Det kan være, du også vil få anden medicin, hvis der er behov for det.

Hvis du får nogen af følgende bivirkninger **flere dage efter infusionen, skal du straks søge læge:**

- stakåndethed, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, udslæt eller feber.

Infektion

Fortæl det til din læge, hvis du efter Provenge-behandlingen får symptomer på infektion, f.eks. feber (over 38 °C), kulderystelser, hurtige hjerteslag (puls), hurtigt åndedræt, svimmelhed, når du rejser dig, forvirring (konfusion), kvalme eller opkastning.

Slagtilfælde

Kontakt omgående lægen, hvis du pludseligt oplever synssvigt på det ene øje, talebesvær, følelsesløshed og/eller svaghedsfølelse i den ene side af kroppen, da disse symptomer kan være tegn på et slagtilfælde.

Hjerteanfald

Kontakt omgående lægen, hvis du får bryst smerter, smerter i venstre arm og/eller åndenød, da disse symptomer kan være tegn på et hjerteanfald.

Andre bivirkninger ved Provenge kan være:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- smerter
- ømme led eller ledsmerter
- prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller føleforstyrrelser omkring læberne, i munden eller i arme og ben, mens leukaferesen står på
- muskelspasm, bryst smerter og lavt blodtryk i løbet af leukaferesen på grund af et lægemiddel (citrat), som bruges til at forebygge blodpropper.
- anæmi (nedsat antal røde blodceller) som følge af leukaferesen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- influenza-lignende sygdom
- mavesmerter
- rysten
- udslæt, herunder hævet, kløende udslæt (nældefeber) eller kløe
- stærk svedtendens
- bakterier i blodet (blodforgiftning)
- nedsat følesans
- knoglesammenfald i rygsøjlen (rygmarvskompression)
- uregelmæssig eller hurtig hjerterytme (puls)
- slagtilfælde
- forbigående symptomer på slagtilfælde
- blod i urinen
- ubehag i brystet
- nedsat antal blodplader som følge af leukaferesen

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- svær blodinfektion (sepsis)
- svær blodinfektion fra et forurenset kateter
- infektion fra et forurenset kateter
- infektion i det hudområde, hvor droppet indføres
- hjerteanfald
- symptomer på hjerteanfald
- forhøjet antal af en type hvide blodlegemer kaldet eosinofile leukocytter.
- overfølsomhedsreaktion på indstiksstedet (det sted i huden, hvor droppet er sat i).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette

bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Provenge utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato og det udløbstdidspunkt, der er angivet på den isolerede beholder og på infusionsposen.

Opbevar posen i den isolerede beholder for at opretholde den korrekte opbevaringstemperatur (2 °C-8 °C), indtil infusionen gives. Beholderen må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Når dette lægemiddel er taget ud af den isolerede beholder, skal det bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, må opbevaringstiden under anvendelse ikke overskride 3 timer ved stuetemperatur (25 °C).

Hæld ikke noget af medicinen i afløbet. Da lægemidlet gives af en læge eller sygeplejerske, er det hans eller hendes ansvar at bortskaffe produktet på den rigtige måde. Derved sikres det også, at der bliver taget hensyn til miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Provenge indeholder:

Aktivt stof: Provenge indeholder autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF (*prostatic acid phosphatase-granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor*) og indeholder minimum 50×10^6 autologe CD54⁺-celler.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumlactat, kaliumchlorid og calciumchlorid.

Udseende og pakningsstørrelser

Provenge er en lettere uklar, råkvid til lysrød dispersion, som leveres i en plasticpose med tre prøveporte.

Hver pose indeholder Provenge til én personlig infusionsbehandling, og beholderen bliver først åbnet, når du er klar til at få behandling. Lægen eller sundhedspersonalet vil bekræfte, at dine personoplysninger (navn og fødselsdato) svarer til det, der står på Provenge-beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Dendreon UK Limited
41 Chalkon Street
London, NW1 1JD
England
Tlf.: +44 (0)20 7554 2222
Fax: +44 (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

Fremstiller

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Praktiske oplysninger til læger og sundhedspersonale om håndtering og administration af Provenge-infusionsvæske, dispersion til infusion

Provenge skal indgives under supervision af en læge, der har erfaring med medicinsk behandling af prostatacancer, og på et sted, hvor der er genoplivningsudstyr til rådighed.

Det er vigtigt, at du læser hele procedurebeskrivelsen inden administration af Provenge.

Dosis og behandlingsforløb

Én pose indeholder autologe mononukleære celler fra perifert blod aktiveret med PAP-GM-CSF og indeholder minimum 50×10^6 autologe CD54⁺-celler.

Det anbefalede behandlingsforløb er 3 doser givet med ca. 2 ugers mellemrum. Hver indgift af Provenge forudgås af en standard-leukafereseprocedure ca. 3 dage inden den planlagte infusion. Forud for hver leukafereseprocedure skal der udføres komplet blodtælling. Yderligere blodtællinger kan gennemføres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Håndteringsvejledning

Inden du håndterer eller administrerer Provenge

- Provenge sendes direkte til den afdeling, hvor infusionsvæsken skal administreres. Infusionsposen ligger i en isoleret polyuretanbeholder, som er pakket i en forsendelseskasse. Den isolerede beholder og gelpakkerne i beholderen er udformet til at sikre, at Provenge-infusionsvæsken opretholder en passende transport- og opbevaringstemperatur, indtil den administreres. Må ikke bestråles.
- Yderemballagen (forsendelseskassen) åbnes, og de produkt- og patient-specifikke etiketter øverst på den isolerede beholder verificeres. Tag ikke den isolerede beholder ud af forsendelseskassen, og undlad at åbne låget på den isolerede beholder, før patienten er klar til infusion.
- Provenge fremstilles ud fra blod fra den specifikke patient og bliver ikke testet for overførbare infektiøse stoffer. Leukaferesemateriale fra patienter bliver testet for infektiøse stoffer i overensstemmelse med de gældende krav i de enkelte medlemsstater. Da Provenge er et autologt produkt, udelukker en positiv test imidlertid ikke, at produktet fremstilles. Derfor er der risiko for, at der overføres infektiøse vira (humant immundefektvirus (HIV) 1 og 2 samt hepatitis B og C) fra leukaferesemateriale og Provenge til det sundhedspersonale, der håndterer produktet. Af denne grund skal læger og sundhedspersonale træffe passende forholdsregler, når de håndterer leukaferesemateriale eller Provenge.

Klargøring af infusionen

- Sørg for aseptisk håndtering, når du klargør infusionen.

Det skal du tjekke inden infusion

- Du skal sikre dig, at *Final Product Disposition Notification*-formularen med patientens identifikationsoplysninger, udløbsdato og -tidspunkt samt godkendelsesstatus (godkendt til infusion eller afvist) er modtaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- Du skal tjekke, at patientens identitet svarer til de obligatoriske, entydige patientoplysninger på Provenge-posen og på *Final Product Disposition Notification*-formularen.
- Når patienten er gjort klar til infusion og den GODKENDTE *Final Product Disposition Notification*-formular er modtaget, tager du Provenge-posen ud af den isolerede beholder og kontrollerer den for utætheder, ydre skader, fremmede partikler og klumper.
- Posens indhold er lettere uklart og har en råhvid til lyserød farve. Bland og genopslæm posens indhold forsigtigt, og undersøg det for klumper. Små klumper af cellemateriale skal dispergeres ved forsigtig manuel blanding.
- Hvis Provenge-posen lækker eller er beskadiget, eller hvis der fortsat er partikler eller klumper i posen efter forsigtig manuel blanding, **må produktet ikke anvendes.**

Administration

- Infusionen skal påbegyndes inden den udløbsdato og det udløbstidspunkt, der er angivet på *Final Product Disposition Notification*-formularen og posens etiket. **Infusion af Provenge må ikke foretages, hvis præparatet er udløbet.**
- Kun én af spidsportene skal bruges, og for at undgå kontaminering må den ikke åbnes inden administration.
- Provenge-infusionsvæsken skal infunderes i løbet af ca. 60 minutter gennem en kanyler med stort hul, der er egnet til transfusion af røde blodceller. Dette system til perifer indgift bruges hyppigt i klinisk praksis til transfusion af blodkomponenter. **Brug ikke et cellefilter til infusion.** Hele infusionsposens indhold skal bruges.
- Hvis det er nødvendigt at afbryde infusionen med Provenge, må du ikke genoptage den, hvis infusionsposen har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C) i over 3 timer.

Efter infusionen

- Når infusionen er færdig, skal du tage den patientspecifikke etiket på infusionsposen af og sætte den ind i patientens journal.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

VIGTIGT – Du må ikke administrere Provenge

- Hvis du ikke har modtaget *Final Product Disposition Notification*-formularen.
- Hvis der står REJECTED (AFVIST) på *Final Product Disposition Notification*-formularen.
- Hvis udløbsdatoen og -tidspunktet er overskredet.
- Hvis de obligatoriske, entydige patientoplysninger på infusionsposen ikke svarer til den fremmødte patients data.
- Hvis produktets anvendelighed på nogen måde kan betvivles (hvis infusionsposen f.eks. er beskadiget eller utæt, eller hvis der fortsat er partikler/klumper i posens indhold efter forsigtig manuel blanding).

Opbevaringstid og særlige opbevaringsforhold

Provenge har en opbevaringstid på 18 timer i den isolerede beholder, der sendes til den afdeling, hvor infusionsvæsken skal administreres. Opbevar posen i den isolerede beholder for at opretholde den korrekte opbevaringstemperatur (2 °C-8 °C), indtil infusion skal indgives. Beholderen må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Når Provenge-infusionsvæsken er taget ud af den isolerede beholder, skal den bruges med det samme. Hvis den ikke bruges med det samme, må opbevaringstiden under anvendelse ikke overskride 3 timer ved stuetemperatur (25 °C).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.