

Ravimil on müügiluba lõppenud

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> rakku/250 ml infusioonidispersioon.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Autoloogsed, PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud perifeersed mononukleaarsed vererakud (Sipuleucel-T).

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks kott sisaldab autoloogseid, PAP-GM-CSF-ga (eesnäärme happeline fosfataas-granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor) aktiveeritud perifeerseid mononukleaarseid vererakke, sh vähemalt 50 x 10<sup>6</sup> autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku.

Provenge annuse rakuline koostis ja rakkude arv varieerub sõltuvalt patsiendi leukafereesist. Lisaks antigeeni esitlevatele rakkudele sisaldab lõpptoode T-rakke, B-rakke, loomulikke tapjarakke ja muid rakke.

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 800 mg naatriumi ja 45 mg kaaliumi infusiooni kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Dispersioon on kergelt hägune, kreemja kuni roosaka värvusega.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Provenge on näidustatud asümptomaatilise või minimaalselt sümptomaatilise metastaatilise (mittevissteraalse), kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Provenget peab manustama eesnäärmevähi ravis kogenud arsti järelevalve all ja keskkonnas, kus on tagatud elustamisvahendite kättesaadavus.

#### Annustamine

Suletud patsiendispetsiifilises polüolefiinkotis olev üks annus Provenget sisaldab vähemalt 50 x 10<sup>6</sup> PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku, mis on suspendeeritud 250 ml Ringeri laktaadilahuses .

Soovitav raviskeem on 3 annust ligikaudu 2-nädalaste intervallidega. Igale Provenge annusele eelneb ligikaudu 3 päeva enne planeeritud infundeerimispäeva standardne leukaferesi protseduur. Enne esimest leukaferesi protseduuri tuleb teha täielik vereanalüüs, mille tulemused peavad jääma kohaliku labori kehtestatud vahemikku. Täielikke vereanalüüse võib korrata vastavalt kehtivatele nõuetele.

Kui Provenge plaaniline infundeerimine ei ole mingil põhjusel võimalik, tuleb juhul, kui patsiendi ravi kavatsetakse jätkata, leukaferesi protseduuri korrata. Patsiente tuleb sellest teavitada enne ravi alustamist. Kontrollitud kliinilistes uuringutes vajas 25,4% Provengega ravitud patsientidest 3 infusiooni saamiseks enam kui 3 leukaferesi protseduuri. Turustusjärgsete andmete põhjal, mis tuginevad enam kui 5000 ravitud patsiendi kogemusel, viitab see 19% esinemissaagedusele (vt lõik 4.4). Kontrollitud kliinilistes uuringutes jäid annuste intervallid vahemikku 1...15 nädalat (vt lõik 5.1).

#### Premedikatsioon

Kliinilistes uuringutes täheldati sageli ägedaid infusioonireaktsioone nagu külmavärinad, nõrkus, palavik, iiveldus ja liigestevalu. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele nende reaktsioonide leevendamiseks infundeerimiseelselt parasetamooli ja antihistamiinikumi.

Potentsiaalselt ägedate infusioonireaktsioonide (nt külmavärinad ja/või palavik) minimeerimiseks on soovitatav suukaudne ravi parasetamooli ja antihistamiinikumiga ligikaudu 30 minutit enne Provenge manustamist. Manustatavad parasetamooli ja antihistamiinikumi annused peavad olema kooskõlas kohalike nõuetega.

Premedikatsiooni korral tuleb arvestada patsiendi seisundi ja võimalike vastunäidustuste/koostoimetega.

#### Annuse kohandamine

Ägeda infusioonireaktsiooni korral tuleb sõltuvalt reaktsiooni tõsidusest infusiooni kas aeglustada või see täielikult katkestada. Vajadusel tuleb rakendada asjakohast abi, mis võib hõlmata parasetamooli, intravenoosse H1- ja/või H2-blokaatori ja madalas annuses intravenoosse petidiini manustamist.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes vajas 23,8% Provengega ravitud patsientidest infusioonipäeval infusioonireaktsioonide leevendamiseks opioide (ühekordne annus petidiini) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Juhul kui Provenge infusioon tuleb katkestada, ei tohi seda jätkata, kui infusioonikott on olnud toatemperatuuril (25 °C) kauem kui 3 tundi (vt lõik 6.3).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Provenget uuritud. Nendele patsientidele ei saa anda annustamissoovitusi.

##### *Neerufunktsiooni kahjustuse ja/või hüperkaleemia ja/või kontrollitud kaaliumi sisaldusega dieedil olevad patsiendid*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole Provenget uuritud. Manustamisel neerufunktsiooni kahjustusega ja/või kontrollitud kaaliumi sisaldusega dieedil olevatele patsientidele tuleb arvestada iga infusioonikott sisaldab kaaliumi. Hüperkaleemia tuleb korrigeerida enne Provenge manustamist (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Provenge kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel puudub asjakohane näidustus asümptomaatilise või minimaalselt sümptomaatilise metastaatilise (mittevistseraalse), kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravis, kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud.

### Manustamisviis

Provenge on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks intravenoosse infusioonina.

Provenge intravenoosne infundeerimine kestab ligikaudu 60 minutit. Infundeerida tuleb kogu infusioonikoti sisu. Rakufiltrit ei tohi kasutada. Elutähtsaid funktsioone tuleb hinnata vähemalt 30 minutit enne ja 30 minutit pärast iga infundeerimist. Patsiente tuleb jälgida vähemalt 30 minutit pärast iga infundeerimist. Kardiovaskulaarse haigusega patsientide puhul ja juhul kui on oht ägeda südame isheemiatõve tekkeks, peavad arstid pärast iga infundeerimist patsienti vähemalt 60-minutit jälgima ning hindama elutähtsaid funktsiooni 30 ja 60 minuti möödumisel.

Juhul kui Provenge infusioon tuleb katkestada, ei tohi seda jätkata, kui infusioonikott on olnud toatemperatuuril (25 °C) kauem kui 3 tundi.

### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Provenget ei ole nakkushaiguste suhtes testitud, mistõttu võib seda käsitlevaid tervishoiutöötajaid ähvardada nakatumisoht. Provenge käsitlemisel tuleb rakendada asjakohaseid ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Tuleb veenduda, et müügiloa hoidjalt on saadud HEAKSKIIDETUD lõplik ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitus ja et ravim ei ole aegunud (vt lõik 6.6).

Enne infundeerimist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Provenge infusioonikotil ja lõplikul ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele olevale unikaalsele patsienditeabele.

Infusioonikott tuleb isoleeritud polüuretaanumast välja võtta ja kontrollida lekete, välispinna kahjustuste, võõrkehade või tükkide/trombide osas.

Infusioonikoti sisu on kergelt hägune, kreemja kuni roosaka värvusega. Koti sisu tuleb õrnalt segada ja uuesti suspendeerida, seda osakeste, tükkide ja trombide osas kontrollides. Väikesed rakumaterjali tükid peaksid lahustuma õrnal käsitsi liigutamisel.

Kotti, mis käsitlemisel lekib või millesse on jäänud osakesi või tükke, ei tohi kasutada.

Provenge ettevalmistamise ja käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3. Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (loetletud lõigus 6.1) suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

Provenge on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja selle manustamine teistele patsientidele on rangelt keelatud. Enne infundeerimist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Provenge infusioonikotil ja lõplikul ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele olevale unikaalsele patsienditeabele (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

### Ägedad infusioonireaktsioonid

Provengega ravitud patsientidel on täheldatud ägedaid infusioonireaktsioone. Ägedate infusioonireaktsioonide hulka (millest teatati 1 päeva möödumisel infundeerimisest) kuuluvad muuhulgas palavik, külmavärinad, respiratoorsed sündmused (düsüpnea, hüpoksia ja bronhospasm),

iiiveldus, oksendamine, väsimus, hüpertensioon ja tahhükardia. Ägeda infusioonireaktsiooni korral tuleb sõltuvalt reaktsiooni tõsidusest infusiooni kas aeglustada või see täielikult katkestada. Vajadusel osutada asjakohast arstiabi.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes vajas 23,8% Provengega ravitud patsientidest infusioonipäeval infusioonireaktsioonide leevendamiseks opioide (ühekordne annus petidiini) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Südame- või kopsuhaigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

#### Infektsioon

Kontrollitud kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle seroloogilised analüüsid inimese immuundefitsiidi viirusele (HIV) -1 ja 2, inimese T-lümfotroopsele viirusele (HTLV) -1 ning B- ja C-hepatiitidele olid positiivsed. Nende patsientide kohta andmed puuduvad.

Aktiivse süsteemse infektsiooniga patsientidel tuleb Provenge kasutamine edasi lükata kuni tervenemiseni. Provengega ravitud patsientidel on täheldatud tõsiste infektsioonide, sh sepsise esinemist. Mõned tõsised infektsiooni ja sepsise juhud olid tingitud tsentraalse venoosse kateetri kasutamisest. Kateetrist tingitud infektsioonide ohu vähendamiseks tuleb tsentraalse venoosse kateetri kasutamist kaaluda ainult kehva perifeerse venoosse ligipääsuga patsientidel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

#### Emboolia ja tromboos

Patsientidel, kellel on anamneesis emboolia ja tromboos, tuleb Provenge kasutamisel olla ettevaatlik.

#### Tserebrovaskulaarne haigus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines tserebrovaskulaarseid sündmusi (hemorraagilised ja isheemilised insuldid) 3,5% Provenge ravirühma patsientidest vs 2,6% kontrollgrupi patsientidest. Selle leiu kliiniline tähtsus on ebaselge.

#### Kardiovaskulaarsed häired

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati 0,8% Provenge ravirühma patsientidest infarkti vs 0,3% kontrollgrupi patsientidest. Selle leiu kliiniline tähtsus on ebaselge.

#### Immuunpuudulikkusega patsiendid

Immuunpuudulikkusega, sh immunosupressiivset ravi saavate patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik ning kasutada Provenget pärast hoolikat individuaalset võimaliku kasu ja ohtude hindamist. Nende patsientide kohta andmed puuduvad.

#### Mikrobioloogilised analüüsid

Provenge väljastatakse infundeerimiseks erinevate mikroobide sisaldust uurivate analüüside ja steriilsusanalüüside tulemuste põhjal, sh Grami järgi värvimisega tuvastatav mikroobne saastumine, endotoksiini sisaldus ning protsessiaegne steriilsus 2-päevase inkubatsiooniperioodi järel, mille eesmärk on mikroobse kasvu välistamine. Lõpliku (7-päevase inkubatsiooniga) steriilsusanalüüsi tulemused ei ole infundeerimise ajal saadaval. Kui pärast Provenge infundeerimisloa väljastamist selgub, et steriilsusanalüüsi tulemus on mikroobse saastumise osas positiivne, teavitab müügiloa hoidja raviarsti ning võib saasteallika väljaselgitamise eesmärgil raviarstilt lisateavet taotleda. Arst peab patsienti asjakohaselt jälgima ja/või ravima.

#### Erihoiatused käsitlemisel nakkushaiguste tõrjumiseks

Provenge valmistatakse patsiendi enda verest ja seda ei analüüsita edasikanduvate haigustekitajate suhtes. Patsiendi leukafereesi materjale analüüsitakse edasikanduvate haigustekitajate osas vastavalt asjakohase liikmesriigi nõuetele. Siiski, kuna Provenge on autoloogne ravim, ei välista positiivne analüüsitulemus ravimi tootmist. Seetõttu võib patsiendi leukafereesi materjalide ja Provengega kaasnedes nakkushaiguste (HIV 1 ja 2, B- ja C-hepatiit) levikuohu ravimit käsitlevatele tervishoiutöötajatele. Vastavalt sellele peavad tervishoiutöötajad leukafereesi materjalide ja Provenge käsitlemisel rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid.

Lisaks muule esineb väike võimalus/oht nakkushaiguste ülekandmiseks patsiendile, kui ta ei ole ravimi eeldatav retsipient. Seetõttu on väga oluline, et ravimi käsitlemis- ja manustamisprotseduurides järgitakse täpselt (vt lõik 6.6). Pärast iga Provenge infundeerimise lõpetamist on tungivalt soovitatav eemaldada infusioonikotilt patsiendispetsiifiline etikett, kuhu on märgitud patsiendi nimi, ravimi nimi ja ravimipartii tuvastamisahela number, ning kinnitada see patsiendi toimikusse. See aitab säilitada sidet patsiendi ja ravimipartii vahel.

#### Juhud, mil Provenget ei saa infundeerida

Mõnedel juhtudel ei saa plaanilist Provenge infundeerimist teostada. Selle põhjuseks võib olla tootmise ajal ilmnenud mittevastavus väljastamiskriteeriumitele, säilivusaja ületamine või patsiendi suutmatus kokkulepitud infundeerimisajast kinni pidada. Kui patsiendi ravi kavatsetakse jätkata, võib tekkida vajadus leukafereesi protseduuri korrata. Soovitatav minimaalne intervall leukafereesi protseduuride vahel ei tohiks olla lühem kui 2 nädalat. Kontrollitud kliinilistes uuringutes vajas 25,4% Provengega ravitud patsientidest 3 infusiooni saamiseks enam kui 3 leukafereesi protseduuri. Turustusjärgsete andmete põhjal, mis tuginevad enam kui 5000 ravitud patsiendi kogemusel, viitab see 19% esinemissaagedusele (vt lõik 4.2).

#### Immuniseerimine

Patsientide Provenge-ravi aegse vaktsineerimisega kaasneda võivaid ohte ja kasu ei ole uuritud. Seetõttu tuleb Provenge-ravi aegset immuniseerimist nõrgestatud elusvaktsiinide või inaktiveeritud vaktsiinidega hoolikalt kaaluda.

#### Õppematerjalid

Kõik arstid, kellel on plaanis Provenge-ravi määrata, peavad tutvuma õppematerjalidega ning allkirjastama väljaõpet kinnitava dokumendi. Arstid peavad andma patsiendile nii õppematerjalid kui ka ravimi infolehe ja patsiendi hoiatuskaardi.

#### Naatriumi- ja kaaliumisisaldus

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 800 mg naatriumi infusiooni kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumi sisaldusega dieedil olevate patsientide puhul. See ravimpreparaat sisaldab ka ligikaudu 45 mg kaaliumi infusiooni kohta. Sellega tuleb arvestada nõrgenenud neerufunktsiooni või kontrollitud kaaliumi sisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

#### Neerufunktsiooni kahjustuse ja/või hüperkaleemiaga patsiendid

Manustamisel kardiovaskulaarsete haiguste ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb arvestada iga infusiooni naatriumi- ja kaaliumi sisaldusega. Hüperkaleemia tuleb korrigeerida enne Provenge manustamist (vt lõik 4.2).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Provenge koostoimeid ei ole uuritud.

Provenge on välja töötatud immuunsüsteemi stimuleerimiseks. Immuunkompromiteeritud ja süsteemsel immunosupressiivsel ravil olevad patsiendid jäeti kontrollitud kliinilistest uuringutest välja. Immunosupressiivsete ainete (nt süsteemsed kortikosteroidid) samaaegne manustamine võib mõjutada Provenge efektiivsust ja/või tõhusust. Seetõttu tuleb Provenge-ravi ajal vältida immunosupressantide (nt süsteemsed kortikosteroidid) kasutamist. Patsiente tuleb hoolikalt hinnata ja välja selgitada, kas immunosupressantide katkestamine enne Provenge-ravi on meditsiiniliselt vajalik (vt lõik 4.4).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Provenge ei ole ette nähtud naistel kasutamiseks.

### Rinnaga toitmine.

Provenge ei ole ette nähtud naistel kasutamiseks.

### Fertiilsus

Toime meeste fertiilsusele ei ole teada.

Konventsionaalseid reproduktiivsus- ja arengutoksilisuse uuringuid ei peeta asjakohasteks, võttes arvesse autoloogse rakuteraapia olemust ja ravimi plaanipärast kliinilist kasutust.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Provengel on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuna see võib põhjustada väsimust, pearinglust, sünnikoopi, külmavärinaid ja peavalu. Nimetatud sümptomite infundeerimisjärgsel ilmumisel tuleb patsientidel soovitada autojuhtimist ja masinate käsitlemist vältida.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Provenge ohutushinnang tugineb neljas randomiseeritud kontrollitud kliinilises uuringus (3 metastaatilise, kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi uuringut ja 1 androgeensõltuva eesnäärmevähi uuring) osalenud 601 eesnäärmevähki põdeva patsiendi ja turustamisjärgse jälgimise andmetel.

Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad ägedad infusioonireaktsioonid, kateetrist tingitud sepsis, stafülokokk-baktereemia, müokardi infarkt ja tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on külmavärinad, väsimus, püreeksia, iiveldus, artralgia, peavalu ja oksendamine.

Kesktes randomiseeritud kontrollitud uuringus (D9902B, IMPACT, vt lõik 5.1) katkestati kõrvaltoimete tõttu Provenge-ravi 1,5% patsientidest. Mõnedel patsientidel kujunes välja infektsioon, sh sepsis. Mõnedel tekkis ravimi saastatusest tingitud infektsioon. Vähesed nimetatud patsientidest katkestasid seetõttu ravi.

### Kõrvaltoimete tabuleeritud nimekiri

Alltoodud kõrvaltoimete loend põhineb kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest kogemustest saadud andmetel ja on toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduste kaupa: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud sageduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1 Kõrvaltoimed vastavalt kliinilistele uuringutele ja turustamisjärgsetele teadetele**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	baktereemia
	Aeg-ajalt	kateetrist tingitud sepsis kateetriga seonduv infektsioon kateetri piirkonna infektsioon sepsis
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Väga sage	aneemia*
	Sage	trombotsütopeenia*
	Aeg-ajalt	eosinofiilia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	pearinglus paresteesia* oraalne paresteesia* peavalu
	Sage	tserebrovaskulaarne häire mööduv isheemiline atakk värinad hüpoesteesia spinaalkompressioon sünkoop
	Aeg-ajalt	ajuinfarkt
<b>Südame häired</b>	Sage	kodade fibrillatsioon
	Aeg-ajalt	müokardi infarkt müokardi isheemia
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Sage	hüpertensioon hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	hüpoksia vilistav hingamine düspnea
	Aeg-ajalt	bronhospasm
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	oksendamine iiveldus
	Sage	kõhuvalu
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage	lööve hüperhidroos sügelus nõgestõbi
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	artralgia müalgia
	Sage	lihaskrambid*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Sage	hematuuria
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	külmavärinad väsimus püreeksia valu asteenia
	Sage	gripisarnane haigus ebamugavustunne rindkeres
	Aeg-ajalt	infusioonikoha reaktsioonid
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	Väga sage	tsitraadimürgistus*

\* Seotud peamiselt leukefereesi protseduuriga



## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Ägedad infusioonireaktsioonid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kujunes 71,2% Provenge ravirühma patsientidest välja äge infusioonireaktsioon. Kõige sagedamini esinevad reaktsioonid ( $\geq 20\%$ ) olid külmavärinad, palavik ja väsimus. 95,1% patsientidest, kes teatasid ägedast infusioonireaktsioonist, olid haigusnähud kerged või mõõdukad. Palavik ja külmavärinad taandusid enamikul juhtudel 2 päeva jooksul (vastavalt 71,9% ja 89%).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kujunes 3,5% Provenge ravirühma patsientidest välja tõsine (3. aste) infusioonireaktsioon. Reaktsioonide hulka kuulusid muuhulgas külmavärinad, palavik, väsimus, düspnea, hüpoksia ja bronhospasm, pearinglus, peavalu, hüpertensioon, lihaskrambid, iiveldus ja oksendamine. Tõsiseid reaktsioone esines sagedamini pärast teist infundeerimist (2,1% vs 0,8% pärast esimest infundeerimist), kolmanda infundeerimise järgselt langes esinemissagedus 1,3%-ni. Mõned Provenge ravirühma patsientidest (1,2%) saadeti 1 päev pärast infundeerimist ägedate infusioonireaktsioonide leevendamiseks haiglaravile. 4. või 5. astme infusioonireaktsioonidest Provenge ravirühma patsientidel ei teatatud.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes vajas 23,8% Provengega ravitud patsientidest infusioonipäeval infusioonireaktsioonide leevendamiseks opioide (ühekordne annus petidiini) vs 2,4% kontrollrühma patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Turustamisjärgsel perioodil teatati tõsistest ägedatest infusioonireaktsioonidest, mis hõlmasid hüpotensiooni ja sünnikoopi. Mõnedel juhtudel saadeti patsient haiglaravile.

Patsiente tuleb teavitada hilisreaktsioonide tekkevõimalusest ja juhendada, et sümptomite nagu düspnea, bronhospasmi, pearingluse, lööbe või pürekia tekkimisel tuleb ühendust võtta arstiga.

### Infektsioon

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis infektsioon 27,5% Provenge ravirühmas osalenuist ja 27,7% kontrollrühmas osalenuist. Tõsised infektsioonid tekkisid 4,7% Provenge ravirühmas osalenuist ja 4,0% kontrollrühmas osalenuist. Kõige sagedamini esinevad tõsised infektsioonid Provenge ravirühmas olid kateetrist tingitud sepsis (0,7%), stafülokokk-baktereemia (0,7%), sepsis (0,7%) ja kopsupõletik (0,5%).

Turustusjärgsel jälgimisel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh seadmega seotud infektsioonid, seadmega seotud sepsis, kopsupõletik, sepsis, bakteremia ja kuseteede põletik.

### Leukafereesiga seotud kõrvaltoimed

Igale Provenge annusele peab eelnema ligikaudu 3 päeva enne planeeritud infundeerimispäeva standardne leukafereesi protseduur. Leukafereesi käigus kasutatakse antikoagulandina eelistatult tsitraati, mis võib põhjustada hüpokaltseemiat. Kontrollitud kliinilistes uuringutes teatati leukafereesi protseduurile järgnenud  $\leq 1$  päeval kõige sagedamini kõrvaltoimetest nagu tsitraadimürgistus (14,6%), oraalne paresteesia (12,0%) ja paresteesia (11,1%). Kontrollitud kliinilistes uuringutes teatati leukafereesi protseduurile järgnenud  $\leq 1$  päeval lisaks kõrvaltoimetest nagu väsimus (5,5%), lihaskrambid (4,0%), külmavärinad (3,0%), pearinglus (2,8%) ja aneemia (2,8%). Lisaks sellele on turustamisjärgselt saadud spontaansid teateid ajutiselt leukafereesiga seotud trombotsütopeenia juhtudest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Iga Provenge infusioon sisaldab maksimumarvul rakke, mida on võimalik ühe leukaferesi protseduuri jooksul koguda. Provengesi sisalduvate rakkude arv ei ületa leukaferesis saadud rakkude arvu. Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud ei ühekordse infundeerimise ega kogu Provenge ravikuuri puhul.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, muud immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX17.

#### Toimemehhanism

Provenge on autoloogne rakuline immunoteraapia, mille eesmärk on indutseerida eesnäärme happelise fosfataasi (*prostatic acid phosphatase*, PAP) vastast immuunvastust; PAP on antigeen, mis esineb enamike eesnäärmevähkide korral. Patsientidelt kogutud perifeerseid mononukleaarseid vererakke kasvatatakse koos PAP-GM-CSF-iga – sulandvalk, milles granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF, immuunrakkude aktivaator) on ühendatud PAP-ga. *Ex vivo* rakukultuuris, mis sisaldab PAP-GM-CSF-i, töötlevad aktiveeritud antigeene esitlevad rakud (antigen presenting cell, APC) (s) rekombinantsed sihtantigeenid ümber peptiidideks, mida esitletakse seejärel T-rakkudele. Ravi ajal moodustuvad PAP ja PAP-GM-CSF sulandvalguspetsiifilised T-rakud, mida on võimalik Provenge-ravi järgselt tuvastada patsientide perifeersetes vererakkudes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Üks osa partii väljastamise protsessist on iga ravimi hindamine APCd suhtes, mida määratakse PAP-GM-CSG-ga kasvatamise järgselt rakupinna CD54 hulga suurenemise alusel. CD54 on siduv ja kostimuleeriv molekul, millel on oluline osa APC ja T-raku vahelise immunoloogilise sünapsi moodustamisel. Provengega läbi viidud metastaatilise, kastratsioonile resistentse eesnäärmevähi randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes oli CD54 ekspressioon vastavuses üldise elulemusega. Kliinilises uuringus D9902B (IMPACT) hinnati 512-st randomiseeritud patsiendist 237-l humoraalse või rakulise immuunvastuse [T-rakkude proliferatsioon ja gamma-interferoon ( $\gamma$ IFN) ELISPOT] väljakujunemist sihtantigeenidele enne ravi algust ja nädalatel 6, 14 ja 26. Provenge ravirühmas täheldati kogu järelkontrolli jooksul antikeha (IgM ja IgG) vastuseid nii PAP-GM-CSF-ile, kui PAP-antigeenidele. T-rakkude proliferatiivseid ja  $\gamma$ IFN ELISPOT vastuseid PAP-le ja PAP-GM-CSF-le täheldati Provenge ravirühma patsientide perifeersest verest kogutud rakkudes kogu järelkontrolli jooksul, kontrollrühmades aga mitte. Provenge ravirühmas ilmnenud antikeha vastused PAP-le ja PAP-GM-CSF-le ning elulemus olid omavahel seotud. Neutraliseeriva antikeha vastused GM-CSF-ile olid mööduvad.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Provenge efektiivsust ja ohutust asümptomaatilise või minimaalselt sümptomaatilise metastaatilise, kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel uuriti kolmes sarnases III faasi randomiseeritud topelpimedas kontrollitud multikeskuselises uuringus: D9902B (IMPACT), D9901 ja D9902A. Nendesse uuringutesse randomiseeritud patsientidel oli kirurgiline või meditsiiniline kastratsioon [nt luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonist või gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) antagonist] ebaõnnestunud ning haigus oli metastaseerunud pehmetesse kudedesse ja/või luudesse. Patsiendid ei vajanud valu leevendamiseks opioidseid analgeetikume ja enamik neist ei olnud eelnevalt keemiaravi saanud.

Pärast randomiseerimist teostati mõlema ravirühma patsientidel 3 leukaferesi protseduuri (ligikaudu 2-nädalaste intervallidega, vahemikus 1...15 nädalat). Igale leukaferesile järgnes ligikaudu 3 päeva pärast Provenge või kontrollaine infusioon. Kontrollaineks olid aktiveerimata autoloogsed perifeersed mononukleaarsed vererakud. Vastavalt haiguse kulule raviti patsiente ka teiste, arsti valitud vähivastaste vahenditega. Kontrollrühma patsiendid võisid osaleda avatud uuringuplaanis, kus neile

manustati kontrollaine ettevalmistamise ajal külmsäilitatud rakkudest valmistatud autoloogset rakulist uuringuravimit.

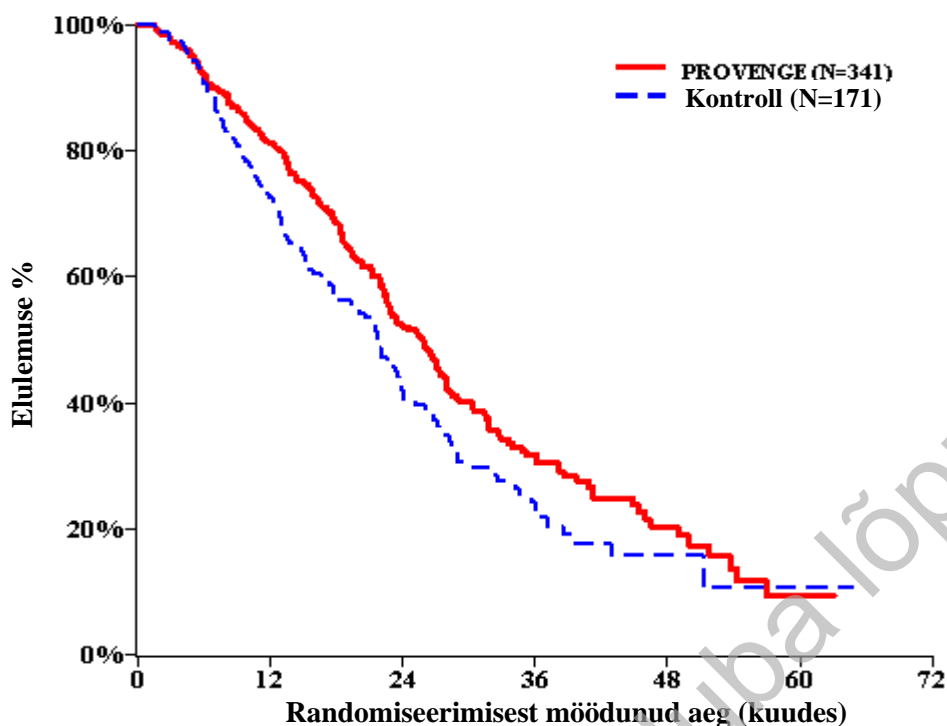
### Uuring IMPACT

Uuring IMPACT oli asümptomaatilise või minimaalselt sümptomaatilise metastaatilise, kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel läbi viidud randomiseeritud topeltpime kontrollitud multikeskuseline uuring. Tingimustele vastavatel patsientidel oli haigus metastaseerunud pehmetesse kudedesse ja/või luudesse ning neil oli uuringu ajal või anamneesis haiguse progresseerumine samaaegselt kirurgilise või meditsiinilise kastratsiooniga, mida tõendas prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldus seerumis, ja/või luude või pehmete kudede haigus ning, vastavalt ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) kriteeriumidele, üldseisund 0 või 1. Välistamiskriteeriumite hulka kuulusid muuhulgas vistseraalsed (maks, kopsude või aju) metastaasid, pahaloomulised pleuraefusioonid või pahaloomuline astsiit, patoloogilised toruluude murrud, võimalikud patoloogilised toruluude murrud (periosti erosioon röntgenograafias > 50%), spinaalkompressioon, mõõdukas kuni tugev eesnäärmega seotud valu ja narkootikumide kasutamine vähiga seotud valu leevendamiseks ning vähemalt 3 kuud enne randomiseerimist saadud keemiaravi. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid muuhulgas haiguse objektiivne kulg, aeg kliinilise progresseerumiseni ja PSA kahekordistumisele kulunud aeg (PSADT).

Kokku 512 patsienti randomiseeriti suhtes 2:1 vastavalt kas Provenge (n=341) või kontrollaine ravirühma (n=171). Keskmine vanus oli 71 aastat, 90% patsientidest olid valged eurooplased ja kõigi eeldatav eluiga oli vähemalt 6 kuud. Kolmkümmend viis protsenti patsientidest olid läbi teinud radikaalse prostatektoomia, 54% saanud paikset radioteraapiat ja 82% kombineeritud antiandrogeenravi. Kõigi patsientide ravieelne testosteroonitase oli < 50 ng/ml. Neljakümne kaheksale protsendile patsientidest manustati bisfosfonaate ja 18% olid eelnevalt keemiaravi saanud (sh dotsetakseel). Kaheksakümne kahel protsendil patsientidest oli ECOG 0, 75% oli Gleasoni summa ≤ 7, 44% oli luude ja pehmete kudede haigus, 48% oli ainult luude haigus, 7% oli ainult pehmete kudede haigus ja 43% oli enam kui kümme luumetastaasi.

Provengega ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist üldise elulemuse tõusu – võrreldes kontrollrühmaga vähenes risk surra 22,5% võrra (vt tabel 2 ja joonis 1). 64% kontrollrühma patsientidest läks üle kontrollaine ettevalmistamise ajal külmsäilitatud rakkudest valmistatud autoloogsele rakulisele uuringuravimile; hilisema autoloogse rakulise immunoteraapia rühmadesse patsiente ei randomiseeritud.

Joonis 1 Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver, uuring IMPACT



Alarühmade retrospektiivne analüüs viitab Provenge toime suuremale efektiivsusele patsientidel, kelle ravieelne PSA oli  $< 22,1$  ng/mL [HR= 0,521 (95% usaldusvahemik: 0,309; 0,879)]. Keskmiseid tulemusi täheldati patsientidel, kelle ravieelne PSA oli  $> 22,1$  kuni 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% usaldusvahemik: 0,431; 1,088)] ja patsientidel, kelle ravieelne PSA oli  $> 50,1$  kuni 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% usaldusvahemik: 0,532; 1,262)]. Ravi efektiivsus oli väiksem patsientidel, kelle ravieelne PSA oli  $> 134,1$  ng/ml [HR=0,853 (95% usaldusvahemik: 0,554; 1,315)].

Analüüsid, millega määrati haiguse objektiivset kulgu, aega kliinilise progresseerumiseni ja PSA kahekordistumisele kulunud aega (*PSA doubling time*, PSADT), ei olnud lõppkokkuvõttes statistiliselt olulised.

#### Toetavad uuringud

Uuring D9901 oli metastaatilise, kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel puudus vähiga seotud valu, läbi viidud randomiseeritud topeltpime kontrollitud multikeskuseline uuring. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg haiguse progresseerumiseni, mis ei olnud lõppkokkuvõttes statistiliselt oluline. Üldine elulemus ei olnud uuringu tulemusnäitaja, vaid eeldefineeritud analüüs. Provengega ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes kontrollrühmaga.

Kolmas uuring, D9902A, mis sarnanes oma olemuselt uuringule D9901 ja mille suurus oli arvatud uuringust D9901 saadud progressioonivaba elulemuse tulemuste alusel, katkestati enne planeeritud andmete kogumise lõpuleviimist. Esmaseks tulemusnäitajaks oli haiguse progresseerumisele kulunud aeg ja teiseks tulemusnäitajaks üldine elulemus. Kumbki tulemusnäitaja ei olnud statistiliselt oluline.

#### Uuringutulemuste kokkuvõte

Tabelis 2 on ära toodud elulemuse näitajad uuringutest IMPACT, D9901 ja D9902A.

**Tabel 2 Üldise elulemuse kokkuvõte (kõik patsiendid vastavalt randomiseerimisele)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontroll (N=171)	Provenge (N=82)	Kontroll (N=45)	Provenge (N=65)	Kontroll (N=33)
Üldine elulemus						
Keskmine, kuudes (95% CI)	25,8 (22,8, 27,7)	21,7 (17,7, 23,8)	25,9 (20,0, 32,4)	21,4 (12,3, 25,8)	19,0 (13,6, 31,9)	15,7 (12,8, 25,4)
Riski suhe, HR(95% CI)	0,775 <sup>a</sup> (0,614; 0,979)		0,586 <sup>b</sup> (0,388; 0,884)		0,786 <sup>b</sup> (0,484; 1,278)	
p-väärtus	0,032 <sup>a</sup>		0,010 <sup>c</sup>		0,331 <sup>c</sup>	
36-kuu elulemus (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

<sup>a</sup> Riskisuhe ja p-väärtus põhinevad PSA-le (ln) ja LDH-le (ln) kohandatud Coxi mudelil ja stratifitseeritud bisfosfonaatide kasutamisel, luumetastaaside arvul ja esmasel Gleasoni näidul.

<sup>b</sup> Riski suhe põhineb kohandamata Coxi mudelil.

<sup>c</sup> p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil.

Lühendid: CI = usaldusintervall.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Provengega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta eesnäärmevähi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Provenge on autoloogne rakuteraapia. Provenge olemuse tõttu ei ole konventsionaalsed farmakokineetika, imendumise, jaotuvuse, metabolismi ja eritumise alased uuringud kohandatavad.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Konventsionaalseid toksilisuse, kartsinogeensuse, mutageensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Naatriumlaktaat  
Kaaliumkloriid  
Kaltsiumkloriid

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Isoleeritud anumad

18 tundi.

#### Pärast isoleeritud anumast väljavõtmist

See ravimpreparaat tuleb kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei manustata, ei tohi kasutamiseelne säilitusaeg ületada 3 tundi toatemperatuuril (25 °C).

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Õige säilitamistemperatuuri (2...8 °C) tagamiseks hoida kott kuni infundeerimiseni isoleeritud mahutis.

Mahutit ei tohi hoida külmkapis või lasta külmuda.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

250 ml dispersiooni (õhku läbilaskvas kolmekihilises polüolefiinkotis, millel on 3 proovivõtuava (2 tempimisava ja 1 isoleeritud voolikuga ava)).

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Provenge on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne infundeerimist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab infusioonikotil ja lõplikul ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusel olevale unikaalsele patsienditeabele.

Provenget ei analüüsita edasikanduvate haigustekitajate osas. Patsiendi leukafereesi materjale analüüsitakse edasikanduvate haigustekitajate osas vastavalt asjakohase liikmesriigi nõuetele. Siiski, kuna tegemist on autoloogse ravimiga, ei välista positiivne analüüsitulemus ravimi tootmist. Seetõttu võib patsiendi leukafereesi materjalide ja Provengega kaasnedes nakkushaiguste levikuohu ravimit käsitlevatele tervishoiutöötajatele. Vastavalt sellele peavad tervishoiutöötajad leukafereesi materjalide ja Provenge käsitlemisel rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

### Käsitsemisjuhend

#### *Enne Provenge käsitlemist või manustamist*

- Provenge saadetakse otse raviasutusse, kus infundeerimine toimub. Infusioonikott asetatakse isoleeritud polüuretaananumasse, mis pakitakse transpordikasti. Isoleeritud anum ja kaasapadud geelipakendid aitavad säilitada Provenget õigel transpordi- ja säilitamistemperatuuril kuni infundeerimiseni. Mitte kiiritada.
- Välimine transpordikast tuleb avada ning toode ja isoleeritud anumale kinnitatud patsiendispetsiifilised etiketid üle kontrollida. Isoleeritud anum ei tohi transpordikastist välja võtta ega isoleeritud anuma kaant avada enne, kui patsient on infundeerimiseks valmis.

#### *Infusiooni ettevalmistamine*

Veenduge, et infusiooni ettevalmistamisel järgitakse aseptilisi kasutamissoojuid.

#### Mida peab kontrollima enne infundeerimist

- Tuleb veenduda, et müügiloa hoidjalt on saadud lõplik ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitus, kus on märgitud patsiendi tunnused, kõlblikkuskuupäev ja -kellaeg ning ravimi staatus (infundeerimiseks heakskiidetud või tagasi lükatud).
- Enne infundeerimist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Provenge infusioonikotil ja lõplikul ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusel olevale unikaalsele patsienditeabele.
- Kui patsient on infundeerimiseks ettevalmistatud ja HEAKSKIIDETUD lõplik ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitus on kätte saadud, tuleb infusioonikott isoleeritud anumast välja võtta ja kontrollida lekete, välispinna kahjustuste, võõrkehade või tükkide/trombide osas.
- Infusioonikoti sisu on kergelt hägune, kreemja kuni roosaka värvusega. Koti sisu tuleb õrnalt segada ja uuesti suspendeerida, seda tükkide ja trombide osas kontrollides. Väikesed rakumaterjali tükid peaksid lahustuma õrnalt käsitsi segamisel.
- Kui Provenge kott lekib, on kahjustatud või kui pärast õrna käsitsi segamist jääb kotti osakesi või tükikesi, **ei tohi** ravimit kasutada.

### *Manustamine*

- Infundeerimist tuleb alustada enne kõlblikku kuupäeva ja -kellaaja möödumist, mis on märgitud lõplikule ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele ja koti etiketile. **Aegunud Provenget ei tohi infundeerida.**
- Kasutada tohib ainult ühte kahest tempimisavast. Saastumise vältimiseks ei tohi seda enne manustamist avada.
- Provenge infundeerimine kestab ligikaudu 60 minutit ning selleks kasutatakse vere punaliblede ülekandeks sobivat suure valendikuga nõela. Seda perifeerset ülekandesüsteemi kasutatakse kliinilises praktikas verekomponentide ülekandeks. **Infundeerimisel ei tohi kasutada rakufiltrit.** Infundeerida tuleb kogu infusioonikoti sisu.
- Juhul kui Provenge infusioon tuleb katkestada, ei tohi seda jätkata, kui infusioonikott on olnud toatemperatuuril (25 °C) kauem kui 3 tundi.

### *Pärast infundeerimist*

- Infundeerimise lõpetamisel tuleb patsiendispetsiifiline etikett infusioonikotilt eemaldada ja patisendi toimikusse kanda.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

Tel: (01) 4100600  
Faks: (0)20 7554 2201  
dendreonuk@dendreon.com

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/13/867/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Holland

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Holland

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande {xx} kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne Provenge turuletoomist õppematerjalide sisu ja vormi osas liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima. Müügiloa hoidja peab liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima

ka afareesi keskustes läbiviidavatele audititele rakenduvate nõuete ja tervishoiutöötajate Provenge kasutusala koolituste osas.

Müügiloa hoidja tagab, et kõik tervishoiutöötajad, kes kavatsevad Provenget välja kirjutada või kasutada, on varustatud järgnevaga:

1. Ravimi omaduste kokkuvõte
2. Õppematerjalid tervishoiutöötajatele
3. Provenge ravi kontrollnimekirjad
4. Afareesikateetri hoolduslehed
5. Õppematerjalid patsientidele
6. Patsiendi hoiatuskaart plaaniliste leukaafareesi- ja infusioonikuupäevade registreerimiseks

Tervishoiutöötajatele suunatud õppematerjal peab sisaldama järgnevaid võtmelemente:

- liikmesriigi pädeva asutusega kooskõlastatud koolituse lõpetamise vorm;
- Provenge-ravi saavate patsientide valimine;
- spetsiifilised nõuded Provenge käsitlemisele ja haldamisele;
- nõuded isikutuvastamisele;
- miks tuleb patsiente varustada õppematerjalidega ja anda selgitusi patsiendi hoiatuskaardi kasutamise kohta;
- EL patsiendiregister metastaatilise, kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi saanud patsientidele ning juhised patsientide kandmiseks sellesse registrisse.

Patsientidele ja/või hooldajatele suunatud õppematerjal peab selgitama järgnevat:

- leukaafareesi kulg;
- Provenge-ravi kulg.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
EL-põhise, mCRPC-ga meeste registri loomine ja pidamine eesmärgiga hinnata üldist elulemust, Provenge-ravile järgneva isheemilise insuldi või müokardi infarkti riski ning teisi tuvastatud ja potentsiaalseid riske (vaatluuring P13-1)	Uuringuplaan tuleb esitada koos esimese perioodilise ohutusaruandega Vaheandmed tuleb esitada koos iga järgmise perioodilise ohutusaruandega Lõplik uuringuraport tuleb esitada 31. detsembriks 2018
Andmete hankimine USA-põhisest vaatlusregistrist (PROCEED, uuring P10-3)	Vaheandmed tuleb esitada koos iga järgmise perioodilise ohutusaruandega Lõplik uuringuraport tuleb esitada 30. septembriks 2016
Uuringu P-11 (randomiseeritud topeltpime uuring, mis hindab Provenge ja platseebo toimet mitte-metastaatilise eesnäärmevähiga, pärast radikaalset prostataktoomiat ilmnenuid PSA-ga patsientidel) andmete esitamine	Lõplik uuringuraport tuleb esitada 31. detsembriks 2020
Uuringu P12-1 läbiviimine eesmärgiga hinnata kaugmetastaaside tekkevõimalusele viitavaid omadusi kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel. Uuringus peavad olema välja toodud patsientide ravielsed näitajad, sh PSA ja PSA kahekordistumise aeg; patsientide arv, kellel kujunevad välja metastaasid; metastaasi	Uuringuplaan tuleb esitada 1 kuu pärast müügiloa saamist Uuringutulemusi tuleb kord aastas uuendada Lõplik uuringuraport tuleb esitada 31. detsembriks 2019

diagnoosimisele järgnevate ravide kirjeldus ning nimetatud ravide efektiivsusnäitajad, sh PSA progresseerumine, PSA progresseerumiseta elulemus, aeg järgmise ravini ning üldine elulemus.	
--	--

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ISOLEERITUD POLÜURETAANANUM

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> rakku/250 ml infusioonidispersioon

Autoloogsed, PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud perifeersed mononukleaarsed vererakud (Sipuleucel-T)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kott sisaldab autoloogseid, PAP-GM-CSF-ga (eesnäärme happeline fosfataas-granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor) aktiveeritud perifeerseid mononukleaarseid vererakke, sh vähemalt 50 x 10<sup>6</sup> autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku.

#### 3. ABIAINED

Naatriumkloriid,  
naatriumlaktaat,  
kaaliumkloriid,  
kaltsiumkloriid.

Lisateave vt pakendi infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Koti sisu tuleb õrnalt segada ja uuesti suspenseerida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks infundeerimiseks.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

Pealmist isoleeritud kaant ei tohi eemaldada ja isoleeritud karpi ei tohi avada enne, kui aset on leidnud mõlemad järgmised sündmused.

- Ravimi HEAKSKIIDETUD vastuvõtu ja lugemise kinnitus on kätte saadud.
- Patsient on kohal ja infundeerimiseks valmis.

Infundeerida ei tohi juhul, kui infusioon on aegunud, kui see on olnud üle 3 tunni toatemperatuuril (25 °C) või kui selles võib vaatamata õrnale käsitsi segamisele näha osakesi/tükikesi.

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblikkuskuupäev {PP kuu AAAA}, kõlblikkuskellaeg {tt:mm}, ajavöönd.

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Õige säilitamistemperatuuri (2...8 °C) tagamiseks hoida kott kuni infundeerimiseni isoleeritud mahutis.

Mahutit ei tohi hoida külmkapis või lasta külmuda.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/867/001

## 13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Partii/COI {partii number/tuvastamisahel}

Eesnimi, teise eesnime initsiaal, perekonnanimi {patsiendi nimi}

Sünnikuupäev {patsiendi sünnikuupäev}

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mittelamiseks heakskiidetud

Ravimil on müügiluba lõppenud



## **ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL**

### **INFUSIOONIKOTT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> rakku/250 ml infusioonidispersioon

Autoloogsed, PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud perifeersed mononukleaarsed vererakud (Sipuleucel-T)

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kott sisaldab autoloogseid, PAP-GM-CSF-ga (eesnäärme happeline fosfataas-granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor) aktiveeritud perifeerseid mononukleaarseid vererakke, sh vähemalt 50 x 10<sup>6</sup> autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku.

#### **3. ABIAINED**

Natriumkloriid,  
naatriumlaktaat,  
kaaliumkloriid,  
kaltsiumkloriid.  
Lisateave vt pakendi infoleht.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonidispersioon.

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Koti sisu tuleb õrnalt segada ja uuesti suspenseerida.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks infundeerimiseks.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.  
Infundeerida ei tohi juhul, kui infusioon on aegunud, kui see on olnud üle 3 tunni toatemperatuuril (25 °C) või kui selles võib vaatamata õrnale käsitsi segamisele näha tükikesi.

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblikkusuupäev {PP kuu AAAA}, kõlblikkuskellaeg {tt:mm}, ajavöönd.

#### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Õige säilitamistemperatuuri (2...8 °C) tagamiseks hoida kott kuni infundeerimiseni isoleeritud mahutis.

Mahutit ei tohi hoida külmkapis või lasta külmuda.

#### **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

#### **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

#### **13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Partii/COI {partii number/tuvastamisahel}

Eesnimi, teise eesnime initsiaal, perekonnanimi {patsiendi nimi}

Sünnikuupäev {patsiendi sünnikuupäev}

#### **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

#### **15. KASUTUSJUHEND**

#### **16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mittelamiseks heakskiidetud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> rakku/250 ml infusioonidispersioon.**

Autoloogsed, PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud perifeersed mononukleaarsed vererakud (Sipuleucel-T)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Provenge ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Provenge saamist
3. Kuidas teile Provenget manustatakse
4. Provenge võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Provenget säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Provenge ja milleks seda kasutatakse**

Provenge on ravim teie eesnäärmevähi ohjamiseks. Provenge koosneb teie verest saadud immuunrakkudest (osa teie keha loomulikust kaitsemehhanismist; nimetatakse ka autoloogseteks immuunrakkudeks). Rakud seatakse seejärel antigeeniga (valkaine, mis on suuteline teie immuunsüsteemi stimuleerima). Veenikaudsel manustamisel tilguti teel (infusioonina) seisneb Provenge toime immuunrakkude õpetamises, kuidas tuvastada ja rünnata eesnäärmevähi rakke.

Provenget kasutatakse eesnäärmevähi raviks patsientidel, kes ei vasta keemiravi tingimustele, kellel on see haigus levinud väljapoole eesnääret, aga mitte maksa, kopsu ega ajusse, ja kes ei reageeri meessuguhormoon testosteroon taset alandavatele ravimitele.

#### **2. Mida on vaja teada enne Provenge saamist**

##### **Ärge kasutage Provenget:**

kui olete toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Teatage oma arstile, kui teil esineb mis tahes alltoodud seisunditest, kuna teid peab infundeerimise ajal ja pärast seda hoolikalt jälgima.

- Kogu keha hõlmav infektsioon (nt sepsis, mis väljendub kõrge temperatuuri, kiirenenud pulsi või hingamisena);
- anamneesis insult;
- südamehaigus, sh ummistunud veresooneid, mis võivad põhjustada südameinfarkti;
- te olete immunokompromiteeritud (teie immuunsüsteemi suutlikkus infektsioonidega võidelda on vähenenud) või te võtate immunosupressante (ained, mida kasutatakse äratõukereaktsiooni raviks või ärahoidmiseks ning teatud ravimpreparaatides, mida

kasutatakse reumatoidartriidi, *sclerosis multiplex*'i, Crohni tõve ja haavandilise koliidi raviks);

- te olete kontrollitud naatriumi-/kaaliumisisaldusega dieedil või teil on neerupuudulikkus.

Teie arst võib otsustada, et Provenge kasutamine ei ole teile tühe või mitme sellise seisundi tõttu sobiv.

**Infundeerimise esimesel päeval** võib Provenge põhjustada infundeerimisega seotud reaktsioone nagu

- kõrge palavik, külmavärinad, raskendatud hingamine;
- tunne, et süda on paha (iiveldus ja oksendamine);
- väsimus;
- kiirenenud pulss, kõrge vererõhk, madal vererõhk, minestamine.

Nende reaktsioonide vähendamiseks võib teie arst soovitada, et te võtaksite umbes 30 minutit enne Provenge-ravi paratsetamooli ja antihistamiini.

Juhul kui teil tekivad **infundeerimise ajal tõsised reaktsioonid**, võib teie arst infundeerimist aeglustada või selle peatada. Teile võidakse vajadusel ka teisi ravimeid anda. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te ei tunne end infundeerimise ajal hästi.

Provenge on toodetud spetsiaalselt teie jaoks; selleks kasutatakse teie enda vererakke ja seda ei tohi kasutada mitte keegi teine.

Steriilsuse tagamiseks testitakse Provenget enne manustamist korduvalt. Kuna manustamine peab toimuma vahetult pärast selle tootmist ei pruugi steriilsusanalüüside lõplikud andmed alati enne Provenge infundeerimist saadaval olla. Kui lõplikud tulemused näitavad, et teie ravim ei olnud steriilne, teatatakse sellest teie arstile ja teid jälgitakse hoolikalt mis tahes infektsiooni nähtude suhtes ning ravitakse vastavalt vajadusele.

### **Kui Provenget ei saa manustada**

Mõnel juhul ei saa plaanilist Provenge infundeerimist teostada. Selleks võib olla mitmeid põhjuseid, nt

- probleem ajal, mil teilt võeti Provenge tootmiseks vajalikke vererakke;
- õiget tüüpi vererakke ei ole ravimi valmistamiseks piisaval hulgal;
- ravim on saastunud;
- Provenge ei saanud õigeaegselt kliinikusse, kus teid ravitakse;
- ravimi saabumine teie kliinikusse kahjustatuna – nt toodet sisaldav kott on lekkinud või rakud on moodustanud tükke, mida ei ole võimalik lahustada.

Sellisel juhul (tingimusel, et arst otsustab teie ravi jätkata) määrab teie arst teile uue leukaferesi protseduuri, mille käigus teilt kogutakse veel vererakke ning tootmisprotsessi korratakse (leukaferes vt lõik 3). Kliinilistes uuringutes vajas u veerand patsientidest 3 Provenge infusiooni saamiseks enam kui 3 leukaferesi protseduuri.

### **Lapsed ja noorukid**

Provenge on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanud meestel. Seda ei tohi manustada lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

### **Muud ravimid ja Provenge**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Provenge eesmärk on stimuleerida teie immuunsüsteemi ja seetõttu ei pruugi Provenge-ravi teile sobida, kui võtate ravimeid, mis võivad mõjutada teie immuunsüsteemi reageerimist Provengele, nt kui te võtate immunosupressante e ained, mida kasutatakse äratõukereaktsiooni raviks või

ärahooldmiseks ning teatud ravimpreparaatides, mida kasutatakse reumatoidartriidi, *sclerosis multiplex*'i, Crohni tõve ja haavandilise koliidi raviks.

Kui te soovite end Provenge-ravi ajal vaksineerida, peate enne oma arstiga nõu pidama.

### **Rasedus ja imetamine ja viljakus**

Provenge on ette nähtud kasutamiseks ainult meestel. Provenge toimest meeste viljakusele hetkel andmeid ei ole.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Te võite end pärast Provenge infundeerimist tunda väsinuna ja nõrgana ning teil võib esineda peapööritust, peavalu või külmavärinaid. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid enne, kui teie enesetunne paraneb.

### **Provenge sisaldab naatriumi ja kaaliumi**

See ravim sisaldab

- ligikaudu 800 mg naatriumi infusiooni kohta. Sellega tuleb arvestada südamehaigustega või kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul;
- ligikaudu 45 mg kaaliumi infusiooni kohta. Sellega tuleb arvestada nõrgenenud neerufunktsiooni või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

## **3. Kuidas teile Provenget manustatakse**

Provenget võib manustada ainult selle ravimi kasutamiselase väljaõppe saanud arst või meditsiiniõde. Praktiline teave Provenge käsitlemise ja manustamise kohta on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kuna Provenge on valmistatud teie enda vererakkudest, kogutakse teilt vajalikud rakud umbes 3 päeva enne plaanilist infundeerimist. See protseduur kestab 3...4 tundi (vt allolev lõik „Provenge-ravile eelnevad sammud”). Teie verd analüüsitakse enne kogumist (vt allolev lõik „Analüüsid”).

### **Provenge-ravile eelnevad sammud**

1. Esimene samm teie Provenge-ravis on vererakkude kogumine, mida kasutatakse teie individuaalse Provenge infusiooni valmistamiseks. Selleks kasutatakse **leukafereesiks** nimetatavat protsessi, mille käigus teie verest eraldatakse vere valgelibled. Verevõtuks kasutatakse tavaliselt teie käsivarre veene – aparaat võtab verd ühest käsivarrest, eraldab vere valgelibled ja tagastab ülejäänud vere, tavaliselt teise käsivarde. See protseduur võtab 3...4 tundi. Te peate selle protseduuri läbima vähemalt 3 korral, ligikaudu 3 päeva enne iga Provenge infusioonravi (3).
2. Teine samm on teilt kogutud vererakkude saatmine spetsiaalsesse tootmisasutusse, kus need segatakse antigeeniga ning valmistatakse seega infundeerimiseks ette.

### **Analüüsid**

Enne vererakkude kogumise päeva või vererakkude kogumise päeval võetakse teilt verd täielikuks vereanalüüsiks. Selle analüüsiga määratakse kindlaks, kas teil on leukafereesi protseduuri ohutuks teostamiseks piisavalt vererakke. Lisaks sellele analüüsitakse teie verd spetsiifiliste viiruste (nt HIV-1, HIV-2, B-hepatiit ja C-hepatiit) osas. Need analüüsid on seadusega nõutavad ning nendega tagatakse teie ravis osalevate tervishoiutöötajate ohutus teie vererakkude käsitlemise ajal. Teilt võidakse ravi jooksul veel täielikke vereanalüüse võtta, vastavalt teie riigi või kohalikele tavadele. Kui te soovite vereanalüüside kohta põhjalikumat teavet, pöörduge palun oma arsti või meditsiiniõde poole.

### **Kuidas Provenget manustatakse ja ravi kestus**

Provenge võimalike reaktsioonide vähendamiseks võib teie arst soovitada, et te võtaksite umbes 30 minutit enne infundeerimist parasetamooli ja antihistamiini.

Provenge ravi manustatakse tilgutiga (infusioon) ühte teie veenidest (intravenoosne kasutamine).

Provenge-ravi koosneb 3 infusioonist, mida manustatakse umbes 2-nädalaste intervallidega.

Esimene Provenge infusioon manustatakse umbes 3 päeva pärast rakkude kogumist ja see kestab umbes 1 tund (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Teid jälgitakse nii infundeerimise ajal kui ka selle järgselt. Juhul kui Provenge infundeerimine tuleb mis tahes põhjusel katkestada, ei tohi teie arst seda jätkata, kui ravim on olnud toatemperatuuril kauem kui 3 tundi.

Infundeerimise lõppedes jälgitakse teid vähemalt 30...60 minuti jooksul; seejärel võite koju minna.

Te peate ravi jooksul vähemalt 6 korda rakkude kogumise asutust ja/või kliinikut külastama. Vajalikuks võib osutuda veel üks või mõni lisaviit, mil teilt võetakse leukafereesi protseduuri eelsed vereanalüüsid (vastavalt kliiniku tavadele, kus teid ravitakse). Vereanalüüse võidakse võtta ka leukafereesi visiitide ajal.

1. visiit – vererakkude kogumine (leukaferees)
2. visiit – Provenge infundeerimine
3. visiit – vererakkude kogumine (leukaferees)
4. visiit – Provenge infundeerimine
5. visiit – vererakkude kogumine (leukaferees)
6. visiit – Provenge infundeerimine

Teie arst annab teile vererakkude kogumise ja infundeerimise ajakava. See lisatakse teie patsiendi hoiatuskaardile, mille peate igale vastuvõtule kaasa võtma.

#### **Vahelejäänud ravi**

On väga tähtis, et te oma vastuvõtuaegadest kinni peate. Kui te vastuvõtule ei ilmu ja Provenge-ravi vahele jätate, ei saa ravimit hiljem enam kasutada. Teie arst aitab teil rakkude kogumiseks ja infundeerimiseks uue aja määrata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### **4. Provenge võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on järgnevad.

##### **Infundeerimisega seotud kõrvaltoimed**

Infundeerimise ajal või 24 tundi pärast seda võivad teil välja kujuneda väga sageli esinevad sümptomid nagu külmavärinad, palavik, väsimus, nõrkustunne, peavalu, halb enesetunnd (iiveldus), oksnedamine, lihasvalu ja pearinglus. Sageli esinevate sümptomite hulka kuuluvad minestamine, naha, huulte ja/või küünealuste sinakas värvus, mis on tingitud vere madalast hapnikusisaldusest, vilistav hingamine, kõrge või madal vererõhk, lihasvalu ja raskendatud hingamine.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil ilmnevad ükskõik millised neist sümptomitest, sest vajalikuks võib osutuda infundeerimise aeglustamine või peatamine. Teile võidakse vajadusel ka teisi ravimeid anda.

Kui teil esineb **mitme päeva möödumisel** infundeerimisest ükskõik milline järgnev kõrvaltoime, **pöörduge viivitamatult oma arsti poole.**

- Õhupuudus, vilistav hingamine, pearinglus, lööve või palavik.

## **Infektsioon**

Teavitage oma arsti, kui teil tekib pärast Provenge-ravi ükskõik milline infektsiooni sümptom, nt palavik, mis võib ulatuda üle 38 °C, kiire pulss, kiire hingamine, peapööritus püsti tõustes, segasusseisund või iiveldus/oksendamine.

## **Insult**

**Pöörduge viivitamatult arsti poole**, kui teil esineb äkiline nägemise kadu ühes silmas, raskusi kõnelemisel või ühe kehapoole tuimus ja/või nõrkus, kuna ükskõik milline neist haigusnähtudest võib viidata insuldile.

## **Südameinfarkt**

**Pöörduge viivitamatult arsti poole**, kui teil esineb valu rinnus, valu vasakus käsivarres ja/või hingeldus, kuna ükskõik milline neist haigusnähtudest võib viidata südameinfarktile.

Teiste Provenge kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 patsienti 10-st):**

- valu;
- liigesevalu (artralgia);
- leukaferesi protseduuri ajal tekkiv surin, tuimus või kummaline tunne (paresteesia) huulte ümbruses, suus või kätes ja/või jalgades;
- leukaferesi protseduuri ajal tekkivad lihaskrambid, valu rindkeres ja madal vererõhk (tingitud verehüübimist ennetavast ravimist, tsitraadist);
- leukaferesi protseduurist tingitud aneemia (vere punaliblede hulga langus).

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 patsienti 10-st):**

- gripisarnane haigus;
- kõhuvalu;
- värinad;
- lööve, sh kublaline sügelev lööve (nõgestõbi) või sügelus;
- liigne higistamine;
- bakterid veres (baktereemia);
- vähenenud puutetundlikkus (hüpoesteesia);
- selgrootüli kollaps (spinaalkompressioon);
- ebaregulaarne või kiire pulss;
- insult;
- ajutised insuldi nähud;
- veri uriinis;
- ebamugavustunne rindkeres;
- leukaferesi protseduurist tingitud vereliistakute hulga langus.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 patsienti 100-st)**

- äge vereinfektsioon (sepsis);
- äge, saastatud kateetrist tingitud veremürgistus (kateetrisepsis);
- saastatud kateetrist tingitud infektsioon (kateetriga seonduv infektsioon);
- nahainfektsioon infusioonitilguti sisestuskoha piirkonnas;
- südameinfarkt;
- südameinfarkti nähud;
- teatud valgete vererakkude (eosinofiilid) arvu tõus.

## **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstivõi meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.



## 5. Kuidas Provenget säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud isoleeritud anumale ja infusioonikotile.

Õige säilitamistemperatuuri (2...8 °C) tagamiseks hoida kott kuni infundeerimiseni isoleeritud mahutis.

Mahutit ei tohi hoida külmkapis või lasta külmuda.

Pärast isoleeritud anumast väljavõtmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit kohe ei kasutada, võib seda hoida toatemperatuuril (25°C) kuni 3 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Kuna seda ravimit manustavad kvalifitseeritud arstid või meditsiiniõed, on nemad kohustatud ravimi nõuetekohaselt kõrvaldama. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Provenge sisaldab

**Toimeaine** on autoloogsed, PAP-GM-CSF-ga (eesnäärme happeline fosfataas-granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor) aktiveeritud perifeersed mononukleaarsed vererakud, sh vähemalt 50 x 10<sup>6</sup> autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku.

**Teised koostisained** on naatriumkloriid, naatriumlaktaat, kaaliumkloriid ja kaltsiumkloriid.

### Kuidas Provenge välja näeb ja pakendi sisu

Provenge dispersioon on kergelt hägune, kreemja kuni roosaka värvusega ning see tarnitakse 3 proovivõtuavaga plastikaatkotis.

Iga Provenge kott sisaldab üht individuaalset infusioonravi ja anuma võib avada alles siis, kui te olete ravimi manustamiseks valmis. Teie arst või meditsiiniõde kinnitab teie isikuandmete (nime ja sünnikuupäeva) vastavuse Provenge anumale märgitud andmetele.

### Müügiloo hoidja

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Ühendkuningriik  
Tel: (01) 4100600  
Faks: (0)20 7554 2201  
[dendreonuk@dendreon.com](mailto:dendreonuk@dendreon.com)

### Tootja

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Holland

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

#### **Praktiline teave tervishoiutöötajatele Provenge infusioonidispersiooni käsitlemise ja manustamise kohta**

Provenget peab manustama eesnäärmevähi ravis kogenud arsti järelevalve all ja keskkonnas, kus on tagatud elustamisvahendite kättesaadavus.

Enne Provenge manustamist tuleb kogu protseduuri kirjeldus kindlasti läbi lugeda.

#### **Ravi annus ja kulg**

Üks kott sisaldab autoloogseid, PAP-GM-CSF-ga aktiveeritud perifeerseid mononukleaarseid vererakke, sh vähemalt  $50 \times 10^6$  autoloogset CD54<sup>+</sup> rakku..

Soovitav raviskeem on 3 annust ligikaudu 2-nädalaste intervallidega. Igale Provenge annusele eelneb ligikaudu 3 päeva enne planeeritud infundeerimispäeva standardne leukafereesi protseduur. Enne esimest leukafereesi protseduuri tuleb teha täielik vereanalüüs. Täielikke vereanalüüse võib korrata vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **Käsitlemisjuhend**

##### *Enne Provenge käsitlemist või manustamist*

- Provenge saadetakse otse raviasutusse, kus infundeerimine toimub. Infusioonikott asetatakse isoleeritud poliüretaan anumasse, mis pakitakse transpordikasti. Isoleeritud anum ja kaasapadud geelipakendid aitavad säilitada Provenget õigel transpordi- ja säilitamistemperatuuril kuni infundeerimiseni. Mitte kiiritada.
- Välimine transpordikast tuleb avada ning toode ja isoleeritud anumale kinnitatud patsiendispetsiifilised etiketid üle kontrollida. Isoleeritud anum ei tohi transpordikastist välja võtta ega isoleeritud anuma kaant avada enne, kui patsient on infundeerimiseks valmis.
- Provenge valmistatakse spetsiifilise patsiendi verest ja seda ei analüüsita edasikanduvate haigustekitajate osas. Patsiendi leukafereesi materjale analüüsitakse edasikanduvate haigustekitajate osas vastavalt kohalikele nõuetele. Siiski, kuna Provenge on autoloogne ravim, ei välista positiivne analüüs tulemus ravimi tootmist. Seetõttu võib Provengega kaasnedes nakkushaiguste (HIV 1 ja 2, B- ja C-hepatiit) levikuohu ravimit käsitlevatele tervishoiutöötajatele. Vastavalt sellele peavad tervishoiutöötajad leukafereesi materjalide ja Provenge käsitlemisel rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid.

##### *Infusiooni ettevalmistamine*

- Veenduge, et infusiooni ettevalmistamisel järgitakse aseptilisi kasutamisenõudeid.

##### *Mida peab kontrollima enne infundeerimist*

- Tuleb veenduda, et müügiloa hoidjalt on saadud lõplik ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitus, kus on märgitud patsiendi tunnused, kõlblikkuskuupäev ja -kellaeg ning ravimi staatus (infundeerimiseks heakskiidetud või tagasi lükatud).
- Enne infundeerimist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Provenge infusioonikotil ja lõplikul ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele olevale unikaalsele patsienditeabele.
- Kui patsient on infundeerimiseks ettevalmistatud ja HEAKSKIIDETUD lõplik ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitus on kätte saadud, tuleb infusioonikott isoleeritud anumast

välja võtta ja kontrollida lekete, välispinna kahjustuste, võõrkehade või tükkide/trombide osas.

- Infusioonkoti sisu on kergelt hägune, kreemja kuni roosaka värvusega. Koti sisu tuleb õrnalt segada ja uuesti suspendeerida, seda tükkide ja trombide osas kontrollides. Väikesed rakumaterjali tükid peaksid lahustuma õrnal käsitsi segamisel.
- Kui Provenge kott lekib, on kahjustatud või kui pärast õrna käsitsi segamist jääb kotti osakesi või tükikesi, **ei tohi** ravimit **kasutada**.

#### *Manustamine*

- Infundeerimist tuleb alustada enne kõlblikkuskuupäeva ja -kellaaja möödumist, mis on märgitud lõplikule ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele ja koti etiketile. **Aegunud Provenget ei tohi infundeerida.**
- Kasutada tuleb ainult ühte 2-st tempimisavast. Saastumise vältimiseks ei tohi seda enne manustamist avada.
- Provenge infundeerimine kestab ligikaudu 60 minutit ning selleks kasutatakse vere punaliblede ülekandeks sobivat suure valendikuga nõela. Seda perifeerset ülekandesüsteemi kasutatakse kliinilises praktikas verekomponentide ülekandeks. **Infundeerimisel ei tohi kasutada rakufiltrit.** Infundeerida tuleb kogu infusioonikoti sisu.
- Juhul kui Provenge infusioon tuleb katkestada, ei tohi seda jätkata, kui infusioonikott on olnud toatemperatuuril (25 °C) kauem kui 3 tundi.

#### *Pärast infundeerimist*

- Infundeerimise lõpetamisel tuleb patsiendispetsiifiline etikett infusioonikotilt eemaldada ja patisendi toimikusse kanda.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **TÄHTIS! Provenget ei tohi kasutada, kui**

- lõplikku ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitust ei ole kätte saadud;
- lõplikule ravimi vastuvõtu ja lugemise kinnitusele on märgitud TAGASI LÜKATUD;
- kõlblikkuskuupäev ja -kellaeg on möödas;
- unikaalne patsiendi teave infusioonikotil ei vasta plaanilise patsiendi isikuandmetele;
- ravimi terviklikkus on ükskõik millisel viisil rikutud (kott on kahjustatud, lekib või pärast õrna käsitsi segamist jääb kotti osakesi/tükikesi).

#### **Kõlblikkusaeg ja säilitamise eritingimused**

Provenge säilivusaeg isoleeritud anumast, mis on tarnitud meditsiinilisse asutusse, kus infusiooni kavatsetakse manustada, on 18 tundi. Õige säilitamistemperatuuri (2...8 °C) tagamiseks hoida kott kuni infundeerimiseni isoleeritud mahutis. Mahutit ei tohi hoida külmkapis või lasta külmuda. Pärast isoleeritud anumast väljavõtmist tuleb Provenge kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, ei tohi kasutamiseelne säilitusaeg ületada 3 tundi toatemperatuuril (25 °C).

#### **Kõrvaldamine**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.