

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8 miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-solua/250 ml infuusioneste, dispersio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (Sipuleucel-T).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi pussi sisältää autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF (prostatan happaman fosfaasin granulosyytti-makrofagikasvutekijä), sisältäen vähintään 50 x 10⁶ autologista CD54⁺-solua.

Provenge-annoksen solukoostumus ja solujen määrä vaihtelevat potilaan leukafereesin mukaan. Antigeeniä esittelevien solujen (APC-solujen) lisäksi valmis tuote sisältää siis T-soluja, B-soluja, luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja muita soluja.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Lääkevalmiste sisältää noin 800 mg natriumia ja 45 mg kaliumia infuusiota kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Dispersio on hieman sameaa ja vaihtelee väriltään kellertävästä vaaleanpunaiseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Provenge on tarkoitettu oireettoman tai vähäoireisen metastaattisen (ei viskeraalisen) kastratioresistentin eturauhassyövän hoitoon aikuisilla miehillä, joille kemoterapiaa ei ole vielä kliinisesti indikoitu.

4.2 Annostus ja antotapa

Provenge on annettava eturauhassyövän lääkeshoidosta kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa paikassa, jossa on saatavilla elvytysvälineet.

Annostus

Yksi annos Provenge-valmistetta sisältää vähintään 50 x 10⁶ autologista CD54⁺-solua, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä, sekoitettuna 250 ml:aan Ringerin laktaatti-infuusionestettä. Annos on suljetussa potilaskohtaisessa polyolefiinipussissa.

Suosittelun hoitajakso on kolme annosta noin kahden viikon välein. Kutakin Provenge-annosta edeltää leukaferesi noin kolme päivää ennen sovittua infuusiopäivää. Ennen leukaferesiä tulee potilaalta ottaa täydellinen verenkuva (TVK), jonka tulosten on oltava paikallisen laitoksen hyväksymien rajojen sisällä. Ylimääräisiä TVK-tutkimuksia voidaan tehdä paikallisten määräysten mukaisesti.

Ellei potilaalle jostain syystä voida tehdä sovittua Provenge-infusiota, hänelle on tehtävä uusi leukaferesi ennen kuin hoitajaksoa voidaan jatkaa. Potilaille on kerrottava tästä mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 25,4 % Provenge-valmisteella hoidetuista potilaista vaati yli kolme leukaferesiä kolmen infuusion suorittamiseksi. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa yli 5 000 hoidetulla potilaalla luku oli noin 19 % (katso kohta 4.4). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa annostusväli oli 1–15 viikkoa (katso kohta 5.1).

Esilääkitys

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni yleisesti akuutteja infuusioreaktioita, kuten vilunväristykset, väsymys, kuume, pahoinvointi ja nivelsärky. Reaktioiden vähentämiseksi kliinisissä tutkimuksissa annettiin ennen infusiota esilääkitys parasetamolilla ja antihistamiinilla.

Mahdollisten akuuttien infuusioreaktioiden, kuten vilunväristysten ja/tai kuumeen, vähentämiseksi, suositellaan, että potilaat esilääkitään suun kautta parasetamolilla ja antihistamiinilla noin 30 minuuttia ennen Provenge-valmisteen antamista. Parasetamoli ja antihistamiini annostellaan paikallisen käytännön mukaisesti.

Jos esilääkitystä annetaan, potilaan tila ja mahdolliset vasta-aiheet/yhteisvaikutukset on otettava huomioon.

Annostuksen säätäminen

Jos akuutteja infuusioreaktioita ilmenee, infuusio voidaan keskeyttää tai infuusionopeutta voidaan hidastaa reaktion vakavuudesta riippuen. Tarpeen mukaan annetaan sopivaa lääkehoitoa, johon voi kuulua parasetamoli, suonensisäinen H1- ja/tai H2-estäjä ja matala-annoksinen suonensisäinen petidiini.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 23,8 % Provenge-valmisteella hoidetuista potilaista tarvitsi opioideja (kerta-annoksen petidiiniä) infuusiopäivänä infuusioreaktioiden takia (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos Provenge-infuusio on keskeytettävä, sitä ei saa jatkaa, jos infuusiopussi on ollut huoneenlämmössä (25 °C) yli kolme tuntia (katso kohta 6.3).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse säätää.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Provenge-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näille potilaille ei voida antaa erityisiä annossuosituksia.

Munuaisten vajaatoimintaa ja/tai hyperkalaemiaa sairastavat ja/tai kaliumruokavaliolla olevat potilaat

Provenge-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Infuusion sisältämä kaliumin määrä on otettava huomioon, jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa ja/tai on valvotulla kaliumruokavaliolla. Hyperkalaemia on korjattava ennen Provenge-valmisteen antamista (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Provenge-valmisteella ei ole käyttötarkoitusta lapsipotilailla ja alle 18-vuotiailla nuorilla aikuisten miesten oireettoman tai vähäoireisen metastaattisen (ei viskeraalisen) kastreatioresistentin eturauhassyövän hoidossa henkilöillä, joille kemoterapiaa ei ole vielä kliinisesti indikoitu.

Antotapa

Provenge on tarkoitettu yksinomaan autologiseen käyttöön suonensisäisenä infuusiona.

Provenge infusoidaan suonensisäisesti noin 60 minuutin aikana. Pussin sisältö on infusoitava kokonaan. Solusuodatinta ei käytetä. Elintoiminnot on tarkistettava vähintään 30 minuuttia ennen kutakin infuusiota ja 30 minuuttia sen jälkeen. Potilaita on tarkkailtava vähintään 30 minuutin ajan aina infuusion jälkeen. Sydän- ja verisuonitautipotilailla ja potilailla, joilla on sydäniskemian vaara, lääkärin on harkittava seuraamista vähintään 60 minuutin ajan aina infuusion jälkeen, jolloin elintoiminnot tarkistetaan 30 ja 60 minuuttia infuusion jälkeen.

Jos Provenge-infuusio on keskeytettävä, sitä ei saa jatkaa, jos infuusiopussi on ollut huoneenlämmössä (25 °C) yli kolme tuntia.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Provenge-valmistetta ei tutkita tarttuvien taudinaiheuttajien varalta, joten se voi välittää tartuntatauteja tuotetta käsitteleviin hoitoalan ammattilaisiin. Provenge-valmistetta käsiteltäessä on noudatettava tarpeellisia varotoimia (katso kohta 4.4).

HYVÄKSYTTY valmiin tuotteen käyttölomake on ehdottomasti saatava myyntiluvan haltijalta, eikä tuote saa olla vanhentunut (katso kohta 6.6).

Ennen infuusiota varmistetaan, että potilaan henkilöllisyys vastaa Provenge-pussin ja valmiin tuotteen käyttölomakkeen yksilöllisiä potilastietoja.

Pussi otetaan eristetyistä polyuretaanisäiliöstä ja tarkistetaan, ettei siinä ole vuotoja, ulkoisia vaurioita, vierasaineita tai kokkareita/paakkuja.

Pussin sisältö on hieman sameaa ja vaihtelee väriltään kellertävästä vaaleanpunaiseen. Tarkista hiutaleet, kokkareet tai paakut sekoittamalla ja suspendoimalla pussin sisältöä varovasti. Solumateriaalista muodostuneiden pienten paakkujen pitäisi hajota varovasti käsin sekoitettaessa.

Pussin sisältöä ei saa antaa potilaalle, jos pussi vuotaa käsittelyn aikana tai hiutaleet tai paakut eivät hajoa.

Ks. kohdasta 6.6 Provenge saattamisesta käyttökuntoon ja käsittelystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Provenge on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön, ja sitä ei saa missään tilanteissa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Provenge-pussin ja valmiin tuotteen käyttölomakkeen yksilöllisiä potilastietoja (katso kohdat 4.2 ja 6.6).

Akuutit infuusioreaktiot

Provenge-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmennyt akuutteja infuusioreaktioita. Akuutteja infuusioreaktioita (ilmoitettu yhden päivän kuluessa infuusiosta) ovat olleet muun muassa kuume, vilunväristykset, hengitystapahtumat (hengenahdistus, hapenpuute ja bronkospasmi), pahoinvointi, oksentaminen, väsymys, kohonnut verenpaine ja takykardia. Akuutin infuusioreaktion ilmetessä infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää reaktion vakavuudesta riippuen. Tarpeen mukaan annetaan sopivaa lääkehoitoa.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 23,8 % Provenge-valmisteella hoidetuista potilaista tarvitsi opioideja (kerta-annoksen petidiiniä) infuusiopäivänä infuusireaktioiden takia (katso kohdat 4.2 ja 4.8).

Sydän- tai keuhkosairauksista kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti (katso kohta 4.8).

Infektio

Potilaita, joiden ihmisen immuunikatovirusta [HIV] 1 ja 2, ihmisen T-soluleukemiavirusta [HTLV] 1 ja hepatiittivirusta B ja hepatiittivirusta C koskevat serologiset tulokset olivat positiivisia ei otettu kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin. Näistä potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Jos potilaalla on aktiivinen systeeminen infektio, Provenge-valmisteen antamista on lykättävä infektion paranemiseen asti. Provenge-valmisteella hoidetuilla potilailla on havaittu vakavia infektiota, esimerkiksi sepsis. Joskus vakava infektio tai sepsis liittyy keskuslaskimokatetrin käyttöön. Katetrista johtuvien infektioiden vähentämiseksi keskuslaskimokatetria on harkittava vain potilailla, joilla ääreislaskimoyhteys on heikko. Näillä potilailla infektion merkkejä ja oireita on tarkkailtava huolellisesti.

Emboliset ja tromboottiset tapahtumat

Provenge-valmistetta on käytettävä varovasti embolisia ja tromboottisia tapahtumia sairastaneilla potilailla.

Aivoverisuonitaudit

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin aivoverisuonitapahtumia (aivoverenvuoto ja iskeeminen aivohalvaus) 3,5 %:lla potilaista Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä ja 2,6 %:lla potilaista kontrolliryhmässä. Tuloksilla ei ole varmaa kliinistä merkitystä.

Sydän- ja verisuonihäiriöt

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin sydäninfarkteja 0,8 %:lla potilaista Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä ja 0,3 %:lla potilaista kontrolliryhmässä. Tuloksilla ei ole varmaa kliinistä merkitystä.

Immuunivajepotilaat

Provenge-valmistetta on käytettävä varovasti kaikilla immuunivajepotilailla, mukaan lukien systeemistä immunosuppressiohoitoa saavat potilaat, ja mahdollinen riski-hyötysuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla. Näistä potilaista ei ole saatavana tutkimustietoa.

Mikrobiologinen testaus

Provenge-valmistetta tuotetaan infuusiona, joka perustuu useiden testien mikrobi- ja steriilistuloksiin: mikrobikontaminaatio määritettynä Gram-värijäykellä sekä endotoksiinisältö ja prosessin steriiliys kahden päivän inkubaatiolla mikrobikasvuston poissulkemiseksi. Lopullinen (seitsemän päivän inkubaation) steriilistestitulokset ei infuusiohetkellä ole käytettävissä. Jos steriilistulokset osoittavat positiivisen mikrobikontaminaation sen jälkeen, kun Provenge on hyväksytty infusoitavaksi, myyntiluvan haltija ilmoittaa hoitavalle lääkärille ja voi pyytää lääkäriltä lisätietoja kontaminaatiolähteen määrittämiseksi. Lääkärin on tarkkailtava ja/tai hoidettava potilasta tarpeen mukaan.

Käsittelyyn liittyvät varotoimet tartuntatautien ehkäisemiseksi

Provenge valmistetaan tietyn potilaan verestä, eikä sitä tutkita tarttuvien taudinaiheuttajien varalta. Potilaan leukafereesimateriaali tutkitaan tarttuvien taudinaiheuttajien varalta jäsenvaltiossa sovellettavien vaatimusten mukaisesti. Provenge on kuitenkin autologinen tuote, joten positiivinen testitulokset ei estä tuotteen valmistamista. Näin ollen potilaan leukafereesimateriaali ja Provenge voivat välittää tarttuvia viruksia (HIV 1 ja 2, B- ja C-hepatiitti) tuotetta käsitteleviin hoitoalan ammattilaisiin. Hoitoalan ammattilaisten on siksi noudatettava tarvittavia varotoimia käsitellessään leukafereesimateriaalia tai Provenge-valmistetta.

Lisäksi on olemassa pieni mahdollisuus/riski, että potilaaseen tarttuu virus, jos hän ei olekaan tuotteen tarkoitettu vastaanottaja. Siksi on tärkeää noudattaa täsmällisesti tuotteen käsittelyä ja antamista koskevia ohjeita (katso kohta 6.6). Jokaisen Provenge-infuusion jälkeen kannattaa ehdottomasti irrottaa infuusiopussin potilaskohtainen etiketti, jossa on potilaan nimi, tuotteen nimi ja tuote-eräkohtainen tunnistenumero ja kiinnittää se potilaskansioon, jotta yhteys potilaan ja tuote-erän välillä pysyy selvänä.

Milloin Provenge-valmistetta ei voi infusoida

Joskus potilaalle ei voida antaa sovittua Provenge-infuusiota. Se voi johtua siitä, ettei valmiste täytä tuotantokriteerejä tai se on vanhentunut tai potilas ei pääse sovittuun infuusioaikaan paikalle. Tällöin potilas saattaa tarvita uuden leukafereesin ennen kuin hoitajaksoa voidaan jatkaa. Leukafereesien välinen suositeltu vähimmäisaika on kaksi viikkoa. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 25,4 % Provenge-valmisteella hoidetuista potilaista vaati yli kolme leukafereesiä kolmen infuusion suorittamiseksi. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa yli 5 000 hoidetulla potilaalla luku oli noin 19 % (katso kohta 4.2).

Rokotukset

Potilaiden rokottamisen riskejä ja hyötyjä Provenge-hoidon aikana ei ole tutkittu. Siksi rokotuksia heikennyillä tai inaktivoituilla rokotteilla Provenge-hoidon aikana on harkittava huolellisesti.

Ohjemateriaalit

Kaikkien Provenge-valmistetta määräävien lääkärin on perehdyttävä ohjemateriaaleihin ja allekirjoitettava koulutuksen vahvistava lomake. Lääkärin on toimitettava ohjemateriaalit potilaalle pakkausselosteen ja potilastiedotteen lisäksi.

Natrium- ja kaliumsisältö

Lääkevalmiste sisältää noin 800 mg natriumia infuusiota kohden. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota. Tuote sisältää myös noin 45 mg kaliumia infuusiota kohden. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on ruokavalion kaliumrajoitus.

Munuaisten heikentynyttä toimintaa ja/tai hyperkalaemiaa sairastavat

Infuusion sisältämä natriumin ja kaliumin määrä on otettava huomioon, jos potilas sairastaa sydän- ja verisuonitauteja ja/tai hänen munuaistensa toiminta on heikentynyt. Hyperkalaemia on korjattava ennen Provenge-valmisteen antamista (katso kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia Provenge-valmisteella ei ole tehty.

Provenge on suunniteltu stimuloimaan immuunijärjestelmää. Immuunipuutteisia potilaita ja immunosuppressiohoitoa saavia potilaita ei otettu kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin. Samanaikainen immunosuppressiivisten aineiden (esimerkiksi systeemisten kortikosteroidien) käyttö voi vaikuttaa sen tehoon ja/tai turvallisuuteen. Siksi samanaikaista immunosuppressiivisten aineiden (esimerkiksi systeemisten kortikosteroidien) käyttöä pitää välttää Provenge-hoidon aikana. Potilaiden kohdalla on arvioitava huolellisesti, onko lääketieteellisesti perusteltua lopettaa hoito immunosuppressiivisilla aineilla ennen Provenge-hoitoa (katso kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Provenge-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Imetys

Provenge-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Hedelmällisyys

Vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Tavallisia lisääntymis- ja kehitystoksisia tutkimuksia ei pidetä olennaisina, kun otetaan huomioon autologisen soluhoitotuotteen luonne ja kliininen käyttötarkoitus.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Provence-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa väsymystä, huimausta, pyörtymisiä, vilunväristyksiä ja päänsärkyä. Potilaiden ei suositella ajavan tai käyttävän koneita, jos heillä on näitä oireita infuusion jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Provence-valmisteen turvallisuusarviointi perustuu tietoihin 601 eturauhassyöpöpotilaasta neljässä satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolme tutkimusta metastaatista kastreatioresistentistä eturauhassyövästä ja yksi tutkimus androgeeniriippuvaisesta eturauhassyövästä) sekä markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta.

Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat akuutit infuusioreaktiot, katetrisepsis, stafylokokkibakteremia, sydäninfarkti ja aivoverisuonitapahtumat.

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat vilunväristykset, väsymys, kuume, pahoinvointi, nivelsärky, päänsärky ja oksentaminen.

Tärkeimmässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (D9902B, IMPACT, katso kohta 5.1) Provence-hoito lopetettiin 1,5 %:lla potilaista haittavaikutusten vuoksi. Jotkut potilaat saivat infektion, mukaan lukien sepsis. Joillakin potilailla oli myös kontaminoituneista tuotteista johtuvia infektioita. Pieni osa näistä potilaista lopetti hoidon tämän vuoksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Luettelo kliinisistä tutkimuksista saatuihin kokemuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan perustuvista haittavaikutuksista esitettynä elinryhmittäin ja oireiden yleisyyden mukaan luokiteltuna: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Kliinistä tutkimuksista saatuihin kokemuksiin ja markkinoilletulon jälkeisiin ilmoituksiin perustuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Bakteremia
	Melko harvinainen	Katetrisepsis Katetriperäinen infektio Katetrointikohdan infektio Sepsis
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia*
	Yleinen	Trombosytopenia*
	Melko harvinainen	Eosinofilia
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus Tuntoharhat* Suun tuntoharhat* Päänsärky
	Yleinen	Aivoverisuonitapahtuma Ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus Vapina Heikentynyt tunto Selkäytimen kompressio Pyörtyminen
	Melko harvinainen	Aivoinfarkti
Sydän	Yleinen	Eteisvärinä
	Melko harvinainen	Sydäninfarkti Sydänlihasiskemia
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
		Matala verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hapenpuute Hengityksen vinkuna Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentaminen Pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma Voimakas hikoilu Kutina Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky Lihassärky
	Yleinen	Lihaskouristukset*
Munaiset ja virtsatiet	Yleinen	Verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Vilunväristykset Väsymys Kuume Kipu Heikkous
	Yleinen	Influenssatyyppinen sairaus Epämiellyttävä tuntemus rinnassa
	Melko harvinainen	Infuusiokohdan reaktio
Vammat ja myrkytykset	Hyvin yleinen	Sitraattitoksisuus*

* Pääasiallisesti leukafereesin yhteydessä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Akuutit infuusioreaktiot

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 71,2 % Provenge-ryhmän potilaista sai akuutin infuusioreaktion. Useimmin ilmoitettuja reaktioita (≥ 20 %) olivat vilunväristykset, kuume ja väsymys. 91,5 %:lla akuutin infuusioreaktion ilmoittaneista potilaista tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita. Kuume ja vilunväristykset katosivat yleensä kahden päivän kuluessa (kuume 71,9 %:lla ja vilunväristykset 89,0 %:lla).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeita (3. asteen) akuutteja infuusioreaktioita ilmoitettiin 3,5 %:lla potilaista Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä. Reaktioihin kuuluivat vilunväristykset, kuume, väsymys, heikkous, hengenahdistus, hapenpuute, bronkospasmi, huimaus, päänsärky, kohonnut verenpaine, lihassärky, pahoinvointi ja oksentaminen. Vaikeiden reaktioiden esiintyvyys oli suurempi toisen infuusion jälkeen (2,1 % vs. 0,8 % ensimmäisen infuusion jälkeen) ja väheni 1,3 %:iin kolmannen infuusion jälkeen. Jotkut (1,2 %) Provenge-ryhmän potilaista otettiin sairaalahoitoon yhden päivän kuluessa infuusiosta akuuttien infuusioreaktioiden hoitamiseksi. 4. tai 5. asteen akuutteja infuusioreaktioita ei ilmoitettu Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 23,8 % Provenge-valmisteella hoidetuista potilaista tarvitsi opioideja (kerta-annoksen petidiiniä) infuusiopäivänä infuusioreaktioiden takia verrattuna 2,4 %:iin kontrolliryhmän potilaista (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu vaikeita akuutteja infuusioreaktioita, joissa on ollut kysymys matalasta verenpaineesta ja pyörtymisestä. Osassa tapauksista on tarvittu sairaalahoitoa.

Potilaille on kerrottava mahdollisesti myöhemmin tulevista reaktioista, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos he saavat hengenahdistus-, bronkospasmi-, huimaus-, ihottuma- tai kuumeoireita.

Infektio

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infektio 27,5 %:lla potilaista Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä ja 27,7 %:lla potilaista kontrolliryhmässä. Vakava infektio havaittiin 4,7 %:lla potilaista Provenge-valmistetta käyttäneessä ryhmässä ja 4,0 %:lla potilaista kontrolliryhmässä. Yleisimmät vakavat infektiot Provenge-ryhmässä olivat katetriseptis (0,7 %), stafylokokkibakteremia (0,7 %), sepsis (0,7 %) ja stafylokokkiseptis (0,5 %) ja keuhkokuume (0,5 %).

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on saatu ilmoituksia vakavista infektiosta, joihin kuuluvat tuotteeseen liittyvä infektio, tuotteeseen liittyvä sepsis, keuhkokuume, sepsis, bakteremia ja virtsatie-tulehdus.

Leukafereesiin liittyvät haittavaikutukset

Kutakin Provenge-annosta edeltää leukafereesi noin kolme päivää ennen sovittua infuusiopäivää. Sitraatti on yleensä leukafereesissä parhaana pidetty hyytymisenestoaine, joka voi johtaa veren kalsiumvajeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa todettuja ≤ 1 päivää leukafereesin jälkeen ilmoitettuja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat sitraattitoksisuus (14,6 %), suun tuntoharhat (12,0 %) ja tuntoharhat (11,1 %). Muita kliinisissä tutkimuksissa todettuja, ≤ 1 päivää leukafereesin jälkeen havaittuja haittavaikutuksia olivat väsymys (5,5 %), lihaskouristukset (4,0 %), vilunväristykset (3,0 %), huimaus (2,8 %) ja anemia (2,8 %). Lisäksi spontaanissa markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on saatu ilmoituksia leukafereesiin tilapäisesti liittyneestä trombositopeniasta.

Raportointi epäillyistä haittavaikutuksista

On tärkeää raportoida epäillyistä haittavaikutuksista lääkevalmisteen saatua myyntiluvan. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-riskitasapainon jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisten on raportoitava epäillyt haittavaikutukset kansallisen raportointijärjestelmän kautta, luettelo liite V.

4.9 Yliannostus

Jokainen Provenge-infuusio koostuu maksimimäärästä soluja, joka voidaan valmistaa yhdestä leukafereesistä. Provenge-valmisteen solumäärä ei ylitä leukafereesissä saatujen solujen määrää. Yhdestä infuusiosta tai koko Provenge-hoitojaksosta saatuja yliannostustapauksia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit muut immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX17.

Vaikutusmekanismi

Provenge on autologinen soluimmuunihoito, joka on suunniteltu tuottamaan immuunivaste useimmissa eturauhassyövissä esiintyvää antigeeniä prostatan hapanta fosfataasia (PAP) vastaan. Perifeerisen veren mononukleaarisolut kerätään potilaista, minkä jälkeen niitä viljellään PAP-GM-CSF:n (fuusioproteiinin, joka koostuu PAP:stä ja granulositytti-makrofagikasvutekijästä (GM-CSF)) kanssa, joka on immuunisolujen aktivaattori. *Ex vivo* -viljelyssä PAP-GM-CSF:llä aktivoitunut APC-solut (antigeeniä esittelevät solut) ottavat haltuunsa ja käsittelevät yhdistelmäkohdeantigeenin peptideiksi, jotka sitten esitellään T-soluille. Tuotteen karakterisointi osoittaa, että PAP- ja PAP-GM-CSF-fuusioproteiinille ominaiset T-solut syntyvät hoidon aikana ja niitä löydetään potilaan perifeerisestä verestä Provenge-hoidon jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Jokainen tuote arvioidaan tuotantoerän osana antigeenia esittelevien solujen (APC-solujen) aktivoinnin osalta lisääntyneen pinta-CD54:n esittelyn perusteella PAP-GM-CSF-viljelyn jälkeen. CD54 on kostimulatorinen ja adheesiomolekyylä, joka on elintärkeä APC- ja T-solujen välisen immunologisen synapsin muodostumisessa. CD54:n voimistussäätely on yhteydessä kokonaisuololoaikaan satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty Provenge-valmisteella metastaattisessa kastroaatioresistentissä eturauhassyövässä. Kliinisessä D9902B (IMPACT) -tutkimuksessa 237 potilasta 512 satunnaistetusta potilaasta arvioitiin kohdeantigeenien vastaisten humoraali- tai soluimmuunivasteiden (T-soluproliferaatio ja gamma-interferoni (γ IFN) ELISPOT) kehittymisen osalta lähtötasolla ja viikoilla 6, 14 ja 26. Vasta-aineiden (IgM ja IgG) vasteita sekä PAPGMCSF- että PAP-antigeeneihin tarkkailtiin Provenge-ryhmässä koko seurantajakson ajan. T-soluproliferaatio- ja γ IFN ELISPOT-vasteita PAP- ja PAP-GM-CSF-antigeeneihin tarkkailtiin potilaiden perifeerisestä verestä kerättyistä soluista seurantajakson ajan Provenge-ryhmässä, mutta ei kontrolliryhmässä. Provenge-ryhmän PAP- tai PAP-GM-CSF-vastaisten solu- tai vasta-ainevasteiden ja paremman eloonjäämisen välillä oli korrelaatio. Neutraloivat GM-CSF-vastaiset vasta-ainevasteet olivat ohimeneviä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Provenge-valmisteen tehoa ja turvallisuutta oireetonta tai vähäoireista metastaattista kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla on tutkittu kolmessa samantyyppisessä III vaiheen satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikeskuisissa kaksoissokkotutkimuksissa: D9902B (IMPACT), D9901 ja D9902A. Tutkimuksiin osallistuneilla potilailla kirurginen tai lääkkeellinen kastroatiohoito oli epäonnistunut (esim. luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin [LHRH] agonisti tai gonadotropiinia vapauttava hormonin [GnRh] antagonisti), ja heillä oli metastaaseja pehmytkudoksissa ja/tai luussa. Potilaat eivät tarvinneet opioidikipulääkkeitä kivun hoitoon eikä suurin osa ollut saanut edeltävää kemoterapiaa.

Satunnaistamisen jälkeen kummankin hoitoryhmän potilaat kävivät kolmessa leukafereesissä (noin kahden viikon välein 1–15 viikon vaihtelulla). Jokaista leukafereesiä seurasi noin kolme päivää myöhemmin Provenge- tai kontrolli-infuusio. Kontrolli oli ei-aktivoituja autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja. Taudin etenemisen jälkeen potilaita hoidettiin lääkärin harkinnan mukaan muilla syöpähoidoilla. Kontrolliryhmän potilailla oli mahdollisuus osallistua avoimeen tutkimukseen ja saada kokeiluasteella olevaa autologista soluhoidoa, joka oli valmistettu kontrollituotetta tehtäessä pakastetuista soluista.

IMPACT-tutkimus

IMPACT-tutkimus oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikeskuksinen kaksoissokkotutkimus oireetonta tai vähäoireista metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla.

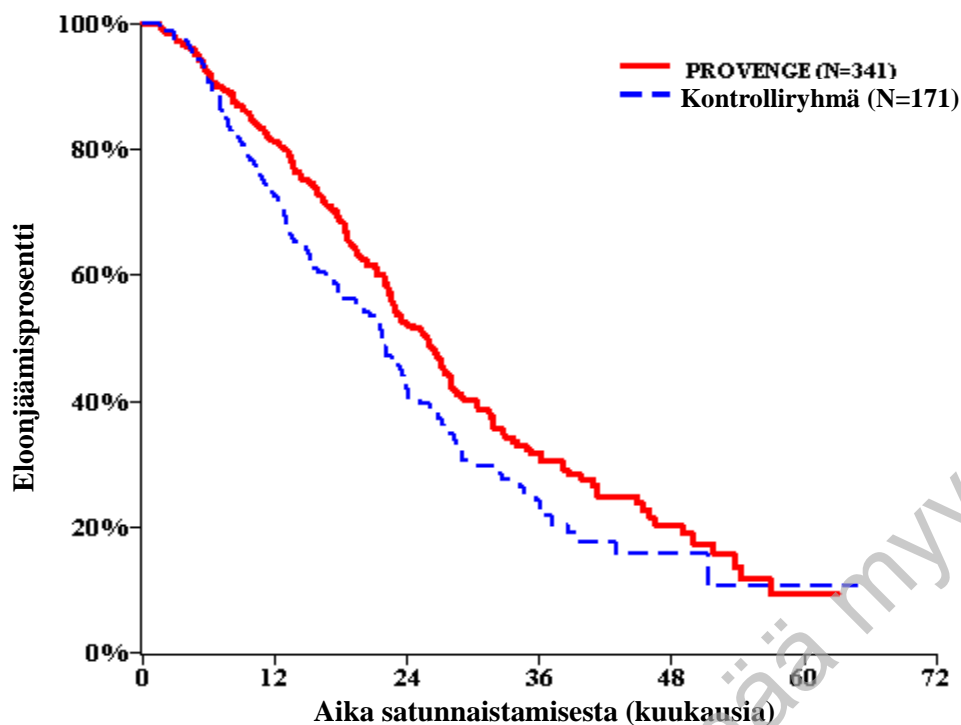
Tutkimukseen kelpaavilla potilailla oli metastaaseja pehmytkudoksissa ja/tai luussa ja nykyistä tai aiempaa näyttöä taudin etenemisestä yhtä aikaa kirurgisen tai lääkkeellisen kastroation kanssa, minkä osoitti seerumin prostataspesifisen antigeenin (PSA) ja/tai luu- tai pehmytkudossairauden eteneminen sekä ECOG:n (Eastern Cooperative Oncology Group) toimintakykyluokitus 0 tai 1.

Poissulkukriteerejä olivat viskeraaliset (maksan, keuhkojen tai aivojen) metastaasit, pahanlaatuiset pleuraeffuusiot tai pahanlaatuinen askites, patologiset pitkien luiden murtumat, patologiset tulevat pitkien luiden murtumat (kortikaalinen eroosio röntgentutkimuksessa >50 %), selkäytimen kompressio, keskivaikea tai vaikea eturauhassyöpäkipu ja narkoottisten syöpäkipulääkkeiden käyttö sekä kemoterapiahoito kolmen satunnaistamista edeltävän kuukauden aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Toissijaisia päätetapahtumia olivat aika taudin objektiiviseen etenemiseen, aika kliiniseen etenemiseen ja PSA:n kahdentumisaika (PSADT).

Yhteensä 512 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Provenge-valmistetta (n=341) tai kontrollia (n=171). Mediaani-ikä oli 71 vuotta, 90 % potilaista oli valkoihoisia ja kaikkien elinajanodote oli vähintään kuusi kuukautta. Potilaista 35 %:lle oli tehty eturauhasen laaja poistoleikkaus, 54 % oli saanut paikallista sädehoitoa, ja 82 % oli saanut yhdistettyä androgeenisalpausta. Kaikkien potilaiden testosteronin lähtötaso oli < 50 ng/ml. Potilaista 48 % sai bisfosfonaatteja, ja 18 % oli saanut edeltävää kemoterapiaa, myös dosetakselia. Potilaista 82 %:lla ECOG-toimintakykyluokitus oli 0; 75 %:lla Gleasonin summa oli ≤7; 44 %:lla oli luu- ja pehmytkudossairaus; 48 %:lla oli vain luusairaus; 7 %:lla oli vain pehmytkudossairaus; ja 43 %:lla oli yli kymmenen luumetastaasia.

Provenge-valmisteella hoidetuilla potilailla nähtiin tilastollisesti merkittävä kokonaiselossaoloajan nousu. Kuolemanriski oli 22,5 % pienempi kontrolliryhmään verrattuna (katso taulukko 2 ja kuva 1). Kontrolliryhmän potilaista 64 % vaihtoi saamaan kokeiluasteella olevaa autologista soluhoitoa, joka oli valmistettu kontrollituotetta tehtäessä pakastetuista soluista. Potilaita ei satunnaistettu seuraavaa autologista soluimmuunihoidoa varten.

Kuva 1 Kaplan-Meierin kokonaiseloonjäämiskäyrä, IMPACT-tutkimus



Retrospektiivinen alaryhmän analyysi viittasi Provenge-hoidon parempaan tehoon potilailla, joilla oli lähtötason PSA <22,1 ng/mL [HR= 0,521 (95 % LV: 0,309, 0,879)]. Keskitason tuloksia todettiin potilailla, joilla oli lähtötason PSA >22,1...50,1 ng/mL [HR=0,685 (95 % LV: 0,431, 1,088)] ja potilailla, joilla oli lähtötason PSA >50,1...134,1 ng/mL [HR=0,819 (95 % LV: 0,532, 1,262)]. Heikompi hoitoteho todettiin potilailla, joilla oli lähtötason PSA >134,1 ng/mL [HR=0,853 (95 % LV: 0,554, 1,315)].

Analyysit ajasta taudin objektiiviseen etenemiseen ja kliiniseen etenemiseen tai PSA:n kahdentumisaikaan (PSADT) eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

Muut tutkimukset

Tutkimus D9901 oli satunnaistettu, kontrolloitu, monikeskuksinen kaksoissokkotutkimus metastaattista kastroaatioreseptenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, joilla ei ollut syöpäkipuja. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen, joka ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kokonaiselossaoloaika ei ollut tutkimuksen päätetapahtuma, vaan erillisanalyysi. Provenge-valmisteella hoidetuilla potilailla oli tilastollisesti merkittävä eloonjäämisetä verrattuna kontrolliryhmään.

Kolmas tutkimus, D9902A, oli malliltaan samantyyppinen kuin D9901, ja se lopetettiin suunniteltua aiemmin tutkimuksessa D9901 havaittujen taudin etenemiseen kuluneiden aikojen tulosten perusteella. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen ja toissijainen päätetapahtuma kokonaiselossaoloaika. Kumpikaan päätetapahtuma ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Tutkimustulosten yhteenveto

Taulukossa 2 on esitetty IMPACT-tutkimuksen ja tutkimusten D9901 ja D9902A kokonaiselossaoloaikatulokset.

Taulukko 2 Yhteenveto kokonaiselossaoloajasta (kaikki potilaat satunnaistettu)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontrolli (N=171)	Provenge (N=82)	Kontrolli (N=45)	Provenge (N=65)	Kontrolli (N=33)
Kokonaiselossaoloaika Mediaani, kuukautta (95 % LV)	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)
Riskisuhde (95 % LV)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
p-arvo	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36 kuukauden eloonjääminen (%)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21%

^a Riskisuhde (HR) ja p-arvo perustuvat PSA:n (ln) ja LDH:n (ln) osalta vakioituu ja bisfosfonaattien käytön, luometastaasien määrän ja Gleasonin asteen osalta kerrostettuun Coxin malliin.

^b Riskisuhde (HR) perustuu vakioimattomaan Coxin malliin.

^c p-arvo perustuu logrank-testiin.

Lyhenteet: LV = luottamusväli.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Provenge-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa eturauhassyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Provenge on autologinen soluhoido. Provenge-valmisteen luonteen vuoksi siihen ei voida soveltaa konventionaalisia tutkimuksia farmakokinetiikasta, imeytymisestä, jakautumisesta, aineenvaihdunnasta ja eliminaatiosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta, karsinogeenisuutta mutageenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia konventionaalisia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumlaktaatti
Kaliumkloridi
Kalsiumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Eristetyssä säiliössä

18 tuntia.

Eristetystä säiliöstä ottamisen jälkeen

lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytön vaatimat olosuhteet säilyvät korkeintaan kolme tuntia huoneenlämmössä (25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä pussi eristetyssä säiliössä infuusioon asti oikean säilytyslämpötilan ylläpitämiseksi (2 °C–8 °C).

Säiliötä ei saa säilyttää kylmässä tai pakastaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

250 ml:n dispersio pussissa (hengittävää polyolefiini-trilaminaattia, jossa on kolme näyteporttia (kaksi lävistettävää porttia ja yksi portti suljetulla letkulla)).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Provenge on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Ennen infuusiota varmistetaan, että potilaan henkilöllisyys vastaa Provenge-pussin ja valmiin tuotteen käyttölomakkeen yksilöllisiä potilastietoja.

Provenge-valmistetta ei tutkita tarttuvien taudinaiheuttajien varalta. Potilaan leukafereesimateriaali tutkitaan tarttuvien taudinaiheuttajien varalta jäsenvaltioissa sovellettavien vaatimusten mukaisesti. Provenge on kuitenkin autologinen tuote, joten positiivinen testitulos ei estä tuotteen valmistamista. Näin ollen potilaan leukafereesimateriaali ja Provenge voivat välittää tarttuvia viruksia tuotetta käsitteleviin hoitoalan ammattilaisiin. Hoitoalan ammattilaisten on siksi noudatettava tarvittavia varotoimia käsitellessään leukafereesimateriaalia tai Provenge-valmistetta (katso kohta 4.4).

Käsittelyohjeet

Ennen Provenge-valmisteen käsittelyä tai antamista

- Provenge toimitetaan suoraan hoitopaikkaan, jossa infuusio annetaan. Infuusio pussi pannaan eristetyn polyuretaanisäiliön sisään ja pakataan kuljetuslaatikkoon. Eristetty säiliö ja geelipakkaukset on suunniteltu pitämään Provenge infuusioon asti sopivassa kuljetus- ja säilytyslämpötilassa. Älä säteilytä.
- Ulompi kuljetuslaatikko avataan tuotteen ja eristetyn säiliön päällä olevien potilaskohtaisten etikettien tarkistamiseksi. Eristettyä säiliötä ei saa ottaa pois kuljetuslaatikosta eikä eristetyn säiliön kantta saa avata ennen kuin potilas on valmis infuusioon.

Infuusion valmistelu

Varmista, että infuusion valmistelu tehdään aseptisesti.

Tarkistustoimet ennen infuusiota

- Varmista, että myyntiluvan haltijalta on saatu valmiin tuotteen käyttölomake, jossa on potilastunnisteet, viimeinen käyttöpäivä ja -aika sekä käyttöstatus (hyväksytty infuusioon tai hylätty).
- Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Provenge-pussin ja valmiin tuotteen käyttölomakkeen yksilöllisiä potilastietoja.
- Kun potilas on valmis infuusioon ja HYVÄKSYTTY valmiin tuotteen käyttölomake on saatu, Provenge-pussi otetaan eristetystä polyuretaanisäiliöstä ja tarkistetaan, ettei siinä ole vuotoja, ulkoisia vaurioita, vierasaineita tai kokkareita/paakkuja.
- Pussin sisältö on hieman sameaa ja vaihtelee väriltään kellertävästä vaaleanpunaiseen. Pussin sisältöä sekoitetaan varovasti päältä painelemalla tarkistaen samalla mahdolliset kokkareet ja paakut Pienten soluista muodostuneiden paakkujen pitäisi hajota varovasti käsin sekoitettaessa pussia avaamatta.
- Jos Provenge-pussi vuotaa tai on vaurioitunut tai hiutaleet tai paakut eivät hajoa varovasti

käsinpäältä sekoittamalla, tuotetta **ei saa käyttää**.

Antaminen

- Infuusio on aloitettava ennen valmiin tuotteen käyttölomakkeeseen ja pussin etikettiin merkittyä viimeistä käyttöpäivää ja -aikaa. **Vanhentuneella Provenge-valmisteella ei saa aloittaa infuusiota.**
- Vain yhtä lävistettävistä porteista käytetään, eikä sitä saa kontaminaation välttämiseksi avata ennen lääkevalmisteen antamista.
- Provenge infusoidaan noin 60 minuutin aikana punaisten verisolujen siirtoon sopivalla paksulla neulalla. Tätä perifeeristä järjestelmää käytetään yleisesti kliinisessä työssä verikomponenttien siirtoon. **Infuusiossa ei saa käyttää solusuodatinta.** Pussin sisältö on infusoitava kokonaan.
- Jos Provenge-infuusio on keskeytettävä, sitä ei saa jatkaa, jos infuusiopussi on ollut huonelämpötilassa (25 °C) yli kolme tuntia.

Infuusion jälkeen

- Infuusion jälkeen infuusiopussin potilaskohtainen etiketti irrotetaan ja kiinnitetään potilaskansioon.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Yhdistynyt kuningaskunta

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/867/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. **BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. **MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
The Netherlands

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
The Netherlands

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Provence-valmisteen markkinoille tuontia jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava opetusmateriaalin sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan (MAH) tulee myös sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa vaatimuksista, jotka koskevat adfereesikeskuksia ja terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuja kursseja Provenge-käytöstä.

Myyntiluvan haltijan (MAH) tulee varmistaa, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän tai antavan Provenge-valmistetta toimitetaan seuraava materiaali:

1. Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste
2. Terveydenhuollon ammattilaisten opetusmateriaali
3. Provenge-valmisteen tarkastuslistat
4. Afereesikatetrin hoito-ohje
5. Potilaiden opetusmateriaali
6. Potilaan seurantakortti, johon merkitään leukaferesi- ja infuusiopäivämäärät

Terveydenhuollon ammattilaiselle tarkoitettuna opetusmateriaalin tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

- Koulutuksen suorituslomake, joka on sovittu kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa
- Potilaiden valinta Provenge-hoitoon
- Provenge-käsittelyä ja antamista koskevat erityisvaatimukset
- Tunnisteketjua koskevat vaatimukset
- Opetusmateriaalin antaminen potilaille ja seurantakortin käytön selittäminen potilaille
- Tietoa EU:n kastraatioresistenttiä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavien rekisteristä ja potilaan ilmoittamisesta siihen

Potilaille ja/tai heidän hoitajilleen tarkoitettuna opetusmateriaalissa selitetään:

- Leukaferesiprosessi
- Hoitoprosessi Provenge-valmisteella
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Havaintoihin perustuvan, EU:n jäsenvaltioita koskevan, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien miesten rekisterin perustaminen ja ylläpitäminen. Rekisterin avulla arvioidaan kokonaisuusaikaa, iskeemisen aivohalvauksen tai sydäninfarktin riskiä Provenge-hoidon jälkeen ja muita tunnistettuja ja potentiaalisia riskejä (havainnoiva tutkimus P13-1).	Tutkimussuunnitelma on toimitettava ensimmäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteydessä. Välikaikatiedot jokaisessa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa. Lopullinen tutkimusraportti viimeistään 31.12.2018.
Tietojen toimittaminen havaintoihin perustuvasta Yhdysvaltoja koskevasta rekisteristä (PROCEED, tutkimus P10-3).	Välikaikatiedot toimitettava jokaisessa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa. Lopullinen tutkimusraportti viimeistään 30.9.2016.
Tulosten toimittaminen tutkimuksesta P-11, joka on satunnaistettu kaksoissokkotutkimus. Siinä arvioidaan Provenge vs. lumelääkkeen vaikutusta potilaisiin, joilla on eturauhassyöpä ilman etäpesäkkeitä, ja joiden PSA-arvo on noussut eturauhasen radikaalin poistoleikkauksen jälkeen.	Lopullinen tutkimusraportti viimeistään 31.12.2020.
Tutkimuksen tekeminen, jossa arvioidaan ominaisuuksia, jotka ennustavat positiivista,	Tutkimussuunnitelman toimittaminen yhden kuukauden kuluessa myyntiluvan saamisesta.

Kuvaus	Määräaika
<p>etäpesäkkeiden kuvantamistulosta potilailla, joilla on kastroatioresistentti eturauhassyöpä.</p> <p>Tutkimuksen täytyy sisältää yhteenveto potilaiden lähtötasoarvoista, mukaan lukien PSA ja PSA:n kahdentumisaika, potilaiden määrä, joille kehittyi etäpesäkkeitä, etäpesäkkeiden diagnosoinnin jälkeen saadut hoidot ja näiden hoitojen tehokkuusparametrit, mukaan lukien PSA-arvon nousu, PSA tautivapaa elossaoloaika, aika toisen linjan hoitoon ja kokonaiselossaoloaika.</p>	<p>Tutkimustulosten päivittäminen vuosittain.</p> <p>Lopullinen tutkimusraportti 31.12.2019.</p>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ERISTETTY POLYURETAANISÄILIÖ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-solua/250 ml infuusioneste, dispersio

Autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (Sipuleucel-T).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (prostatan happaman fosfaasin granulosyytti-makrofagikasvutekijä), sisältäen vähintään 50 x 10⁶ autologista CD54⁺-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumlaktaatti
Kaliumkloridi
Kalsiumkloridi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sekoita ja suspendoi pussin sisältöä varovasti avaamatta pussia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suonensisäiseen infuusioon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

Eristettyä kantta ei saa poistaa eikä eristettyä laatikkoa avata ennen molempien seuraavien vaiheiden suorittamista:

- Käyttölomake, joka vahvistaa tuotteen olevan HYVÄKSYTTY, on annettu
- Potilas on saapunut paikalle ja on valmis infuusioon

Infuusiota ei saa aloittaa, jos valmiste on vanhentunut tai ollut yli kolme tuntia huoneenlämmössä (25 °C) tai jos siinä näkyy varovasti käsin sekoittamisesta huolimatta hiukkasia/paakkuja

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. päivämäärä {PP kuukausi VVV}, käyt. viim. Aika {tt:mm}, aikavyöhyke

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pussi eristetyssä säiliössä infuusioon asti oikean säilytyslämpötilan ylläpitämiseksi (2 °C–8 °C).

Säiliötä ei saa säilyttää kylmässä tai pakastaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitetään paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/867/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Erä/tunnisteketju {eränumero/tunnisteketju}
Etunimi, toisen nimen alkukirjain, sukunimi {potilaan nimi}
Syntymäaika {potilaan syntymäaika}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-solua/250 ml infuusioneste, dispersio.

Autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (Sipuleucel-T).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (prostatan happaman fosfaasin granulosyytti-makrofagikasvutekijä), sisältäen vähintään 50 x 10⁶ autologista CD54⁺-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Natriumlaktaatti
Kaliumkloridi
Kalsiumkloridi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sekoita ja suspendoi pussin sisältöä varovasti avaamatta pussia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suonensisäiseen infuusioon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.
Infuusiota ei saa aloittaa, jos valmiste on vanhentunut tai ollut yli kolme tuntia huoneenlämmössä (25 °C) tai jos siinä näkyy varovasti käsin sekoittamisesta huolimatta hiukkasia/paakkuja.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. Päivämäärä {PP kuukausi VVV}, käyt. viim. Aika {tt:mm}, aikavyöhyke

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pussi eristetyssä säiliössä infuusion asti oikean säilytyslämpötilan ylläpitämiseksi (2 °C–8 °C).

Säiliötä ei saa säilyttää kylmässä tai pakastaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitetään paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Erä/tunnisteketju {eränumero/tunnisteketju}
Etunimi, toisen nimen alkukirjain, sukunimi {potilaan nimi}
Syntymäaika {potilaan syntymäaika}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-solua/250 ml infuusioneste, dispersio

Autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (Sipuleucel-T)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Sinä voit auttaa raportoimalla kaikki kokemasi haittavaikutukset. Ks. kohdan 4 lopusta miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Provenge on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Provenge-valmistetta
3. Miten Provenge-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Provenge-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Provenge on ja mihin sitä käytetään

Provenge-valmistetta käytetään eturauhassyövän hoitoon. Se sisältää immuunisoluja (kuuluvat kehon luonnolliseen puolustusjärjestelmään), jotka on kerätty omasta verestäsi (kutsutaan myös autologisiksi immuunisoluiksi). Immuunisolut sekoitetaan antigeeniin (proteiiniin, joka pystyy stimuloimaan omaa immuunijärjestelmääsi) erikoistuneessa tuotantolaitoksessa. Kun Provenge annetaan suoneesi tiputettuna (infuusiona), se kertoo immuunisoluille miten tunnistaa eturauhassyöpäsolut ja hyökätä niiden kimppuun.

Provenge-valmistetta käytetään hoidettaessa eturauhassyöpää, joka on levinnyt eturauhasen ulkopuolelle, mutta ei maksaan, keuhkoihin tai aivoihin, eikä enää vastaa mieshormoni testosteronin tasoja alentavaan lääkkitykseen potilailla, jotka eivät sovellu kemoterapiahoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Provenge-valmistetta

Älä käytä Provenge-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, jos sairastat jotakin alla luetelluista sairauksista, koska sinua täytyy tarkkailla huolellisesti infuusion aikana ja sen jälkeen:

- koko kehoon vaikuttava infektio (esim. sepsis, joka ilmenee korkeana kuumeena ja sydämen lyöntitiheyden tai hengityksen kiihtymisenä)
- aiempi aivohalvaus
- sydänsairaus, kuten ahtautuneet verisuonet, jotka voivat johtaa sydänkohtaukseen

- immuunivaje (immuunijärjestelmäsi kyky taistella infektioita vastaan on heikentynyt) tai käytät immunosuppressiivista lääkitystä (esim. elinsiirteen hylkimisenestolääkitys ja jotkut nivelreuman, MS-taudin, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytetyt lääkkeet).
- olet kontrolloidulla natrium/kaliumruokavaliolla tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.

Lääkäri voi päättää, ettei Provenge sovi sinulle näiden sairauksien vuoksi.

Ensimmäisenä **infuusiopäivänä** Provenge voi aiheuttaa infuusion liittyviä reaktioita, joita ovat muun muassa:

- korkea kuume, vilunväristykset, hengitysvaikeudet
- pahoinvointi ja oksentaminen
- väsymys
- kiihtynyt syke, kohonnut verenpaine, matala verenpaine, pyörtyminen.

Näiden reaktioiden vähentämiseksi lääkäri voi ehdottaa, että otat parasetamoli- ja antihistamiinilääkitystä noin 30 minuuttia ennen Provenge-hoitoa.

Jos saat **vakavia reaktioita** infuusion aikana, lääkäri voi hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusion. Voit tarpeen mukaan saada myös muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos et voi hyvin infuusion aikana.

Provenge valmistetaan yksilöllisesti sinulle käyttäen omaa vertasi, eikä sitä saa antaa kenellekään muulle.

Provenge-valmisteelle tehdään ennen käyttöä monia tutkimuksia, joissa varmistetaan sen steriiliys. Se on annettava pian valmistamisen jälkeen, minkä vuoksi Provenge lopullisia steriiliystuloksia ei aina ole saatavana ennen Provenge-infuusion antamista. Jos lopulliset tulokset osoittavat, että valmiste ei ollut steriili, lääkäri ilmoittaa siitä sinulle ja sinua tarkkaillaan huolellisesti infektion merkkien varalta ja hoidetaan tarpeen mukaan.

Milloin Provenge-valmistetta ei voi antaa

Joskus sinulle ei voida antaa sovittua Provenge-infuusiota. Siihen voi olla monia syitä, esimerkiksi:

- verisoluja Provenge-valmisteen valmistamista varten kerätessä sattunut ongelma
- oikeantyyppisiä soluja ei ollut tarpeeksi lääkkeen valmistamiseen
- Provenge-valmisteen kontaminaatio
- viive Provenge-valmisteen toimittamisessa hoidon antavalle klinikalle
- vaurio tuotteessa sen saapuessa klinikalle, esimerkiksi tuotteen pussi on vuotanut tai soluista on muodostunut paakkuja, jotka eivät hajoa.

Tällöin lääkäri voi päättää jatkaa hoitojaksoa ja järjestää toisen verisolujen keräämisen (leukaferesi), jolloin valmistusprosessi toistetaan (katso tiedot leukaferesistä kohdasta 3). Kliinisissä tutkimuksissa noin neljäsosa potilaista tarvitsi yli kolme leukaferesiä kolmen Provenge-infuusion suorittamiseksi.

Lapset ja nuoret

Provenge-valmistetta käytetään vain aikuisilla miehillä. Sitä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Provenge

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. Tämä koskee myös käsikauppalääkkeitä ja luontaistuotteita.

Provenge on suunniteltu stimuloimaan immuunijärjestelmää, minkä vuoksi Provenge-hoito ei välttämättä sovi yhteen muiden hoitojen kanssa, jotka saattavat vaikuttaa immuunijärjestelmän kykyyn vastata Provenge-valmisteeseen. Näitä ovat immunosuppressiolääkkeet, esim. elinsiirteen

hylkimisenestolääkitys ja jotkut nivelreuman, MS-taudin, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytetyt lääkkeet.

Jos sinut on rokotettava Provenge-hoidon aikana, keskustele ensin lääkärin kanssa.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Provenge-valmistetta käytetään vain miehillä. Provenge-valmisteen vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei tällä hetkellä tiedetä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa olla Provenge-infuusion jälkeen väsymystä, pyörrytystä, huimausta, päänsärkyä tai vilunväristyksiä. Älä tässä tapauksessa aja tai käytä työkaluja tai koneita ennen kuin olosi paranee.

Provenge sisältää natriumia ja kaliumia

Lääkevalmiste sisältää:

- noin 800 mg natriumia per infuusio. Sydänsairauksia sairastavien ja natriumia rajoittavaa ruokavaliota noudattavien potilaiden on huomioitava tämä.
- noin 45 mg kaliumia per infuusio. Heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavien tai kaliumia rajoittavaa ruokavaliota noudattavien potilaiden on huomioitava tämä.

3. Miten Provenge-valmistetta otetaan

Provenge-valmisteen voi antaa vain lääkkeen käyttöön koulutuksen saanut lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämän selosteen lopussa on käytännön ohjeita lääkärille tai sairaanhoitajalle Provenge-valmisteen käyttöön ja antamiseen.

Koska Provenge tehdään omista soluistasi, solut kerätään noin kolme päivää ennen kutakin sovitua infuusiokertaa. Toimenpide kestää 3–4 tuntia (katso alta kohta Vaiheet ennen Provenge-hoitoa). Veri tutkitaan ennen keräämistä (katso alta kohta Tutkimukset).

Vaiheet ennen Provenge-hoitoa

1. Provenge-hoidon ensimmäisessä vaiheessa kerätään omia verisolujasi yksilöllisen infuusion valmistamiseksi. Tähän vaiheeseen liittyy **leukafereesiksi** sanottu toimenpide, jossa otetaan veren valkosoluja, yleensä käsivarren laskimosta. Kone ottaa verta yhdestä käsivarresta, kerää siitä veren valkosolut ja palauttaa lopun veren yleensä toiseen käsivarteeseen. Toimenpide kestää yleensä 3–4 tuntia. Toimenpide on tehtävä vähintään kolmella kerralla noin kolme päivää aina ennen Provenge-infuusioiden antamista.
2. Toinen vaihe on kerättyjen solujen lähettäminen erikoistuneeseen tuotantolaitokseen, jossa ne sekoitetaan antigeeniin infuusion valmistamista varten.

Tutkimukset

Ennen verisolujen keräämistä tai samana päivänä sinulta otetaan verinäyte täydellistä verenkuvaa (TVK) varten. Tutkimus osoittaa, onko sinullatarpeeksi verisoluja leukafereesin turvallista suorittamista varten. Lisäksi verestäsi tutkitaan tietyt virukset (esimerkiksi HIV-1, HIV-2, B-hepatiitti ja C-hepatiitti). Tutkimus on määrätty laissa, ja sen tarkoitus on varmistaa, että hoitoalan ammattilaiset voivat turvallisesti käsitellä verisolujasi hoidon aikana. TVK-testejä voidaan joutua tekemään hoidon aikana useampia koko maan tai laitoksen paikallisten määräysten mukaisesti. Jos sinulla on kysyttävää veren tutkimisesta, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Miten Provenge-valmistetta otetaan ja hoidon kesto

Provenge-valmisteen mahdollisesti aiheuttamien reaktioiden vähentämiseksi lääkärisi voi ehdottaa, että otat parasetamoli- ja antihistamiinilääkitystä noin 30 minuuttia ennen infuusiota.

Provenge-hoito annetaan tiputuksena (infusiona) laskimoon (suonensisäisesti).

Saat yhteensä kolme Provenge-infuusiota aina noin kahden viikon välein.

Ensimmäinen Provenge-infuusio annetaan noin kolme päivää solujen keräämisen jälkeen, ja se kestää noin yhden tunnin (katso myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet). Sinua tarkkaillaan ennen infuusiota ja sen aikana. Jos Provenge-infuusio on keskeytettävä, lääkäri ei voi jatkaa sitä, jos lääke on ollut huoneenlämmössä yli kolme tuntia.

Kun infuusio on valmis, sinua tarkkaillaan ja valvotaan vähintään 30–60 minuutin ajan, minkä jälkeen voit lähteä kotiin.

Hoitoon kuuluu vähintään kuusi käyntiä solujen keräämistä varten ja/tai klinikalla. Saat tarvita yhden tai useampia ylimääräisiä käyntejä leukafereesiä edeltäviä veritutkimuksia varten (riippuen hoitavan klinikan käytännöistä) tai vertasi voidaan tutkia leukafereesin tekemisen yhteydessä:

Käynti 1 – Verisolujen kerääminen (leukafereesi)

Käynti 2 – Provenge-infuusio

Käynti 3 – Verisolujen kerääminen (leukafereesi)

Käynti 4 – Provenge-infuusio

Käynti 5 – Verisolujen kerääminen (leukafereesi)

Käynti 6 – Provenge-infuusio

Saat lääkäriltä solujen keräämisen ja infuusioiden antamisen ajat. Ne merkitään potilastiedotteeseen, jonka tuot mukanasasi jokaisella käyntikerralla.

Väliin jäänyt hoito

On erittäin tärkeää tulla sovittuun aikaan ajoissa. Ellet tule sovittuun aikaan eikä sinulle voida antaa Provenge-infuusiota, sitä ei voida enää käyttää. Lääkäri sopii kanssasi uudet ajat solujen keräämistä ja infuusiota varten.

Jos sinulla on kysyttävää lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Provenge-valmisteen mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset on kuvattu alla:

Infuusion liittyvät haittavaikutukset

Infuusion aika tai 24 tunnin kuluessa siitä saatat saada hyvin yleisiä oireita, kuten vilunväristykset, kuume, väsymys, heikotuksen tunne, päänsärky, huonovointisuus (pahoinvointi), kuvotus (oksentelu), lihassärky ja huimaus. Yleisiä haittavaikutuksia ovat pyörtymisen, ihon, huulien ja/tai kynsinauhojen sinertymisen veren hapenpuutteen vuoksi, vinkuva hengitys, kohonnut verenpaine tai matala verenpaine ja hengitysvaikeudet.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat näitä oireita, koska infuusiota täytyy ehkä hidastaa tai se täytyy ehkä keskeyttää. Voit tarpeen mukaan saada myös muita lääkkeitä.

Jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia **useita päiviä** infuusion jälkeen, **ota välittömästi yhteys lääkäriin**:

- hengenahdistus, vinkuva hengitys, huimaus, ihottuma tai kuume.

Infektio

Kerro lääkärille, jos saat Provenge-hoidon jälkeen infektion oireita, esimerkiksi kuume tai korkea yli 38 °C:n ruumiinlämpö, vilunväristykset, kiihtynyt syke, kiihtynyt hengitys, huimaus seisomaan noustessa, sekavuus, pahoinvointi tai oksentaminen.

Aivohalvaus

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tunnet äkillistä näönmenetystä toisesta silmästä, sinulla on puhumisvaikeuksia, kehon toispuolista tunnottomuutta ja/tai heikkoutta, sillä mikä tahansa näistä oireista voi olla merkki aivohalvauksesta.

Sydänkohtaus

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tunnet rintakipua, kipua vasemmassa käsivarressa ja/tai hengenahdistusta, sillä mikä tahansa näistä oireista voi olla merkki sydänkohtauksesta.

Provence-valmisteen muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- kipu
- nivelsärky tai -kipu
- pistely, puutuminen tai epätavalliset tuntemukset (tuntoharhat) huulien alueella, suussa tai käsivarsissa ja/tai jaloissa leukafereesin aikana
- lihaskouristukset, rintakipu ja matala verenpaine leukafereesin aikana (veren hyytymisen estämiseen käytetystä lääkkeestä (sitraatista) johtuen).
- anemia (punaisten verisolujen määrän väheneminen) leukafereesin aikana

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla kymmenestä):

- flunssan tyyppinen sairaus
- vatsakipu
- vapina
- ihottuma, mukaan lukien kutiseva ihottuma (nokkosihottuma) tai kutina
- liiallinen hikoilu
- bakteerit veressä (bakteremia)
- heikentynyt tuntoaisti (hypestesia)
- jonkin selkärangan luun kokoonpääntymisen (selkäydinkompressio)
- epäsäännöllinen tai nopea sydämen syke
- aivohalvaus
- tilapäiset aivohalvauksen oireet
- veri virtsassa
- epämukava tunne rinnan alueella
- verihitulehdusten määrän väheneminen leukafereesin aikana

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla sadasta):

- vakava infektio veressä (sepsis)
- epäpuhtaan katetrin aiheuttama vakava infektio veressä (katetrisepsis)
- epäpuhtaan katetrin aiheuttama infektio (katetriin liittyvä infektio)
- ihotulehdus alueella, johon infuusiotippa kiinnitettiin
- sydänkohtaus
- sydänkohtauksen oireet
- eosinofiilisten valkosolujen lisääntyminen
- infuusiokohdan reaktio (reaktio ihoalueella, johon infuusiotippa kiinnitettiin)

Haittavaikutusten raportointi

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit raportoida kaikista

haittavaikutuksista myös suoraan kansalliseen raportointijärjestelmään, jotka on lueteltu liitteessä V. Raportoimalla haittavaikutuksista autat saamaan lisää tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Provenge-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän ja -ajan jälkeen. Ne on merkitty eristettyyn säiliöön ja infuusiopussiin.

Säilytä pussi infuusion asti eristetyssä säiliössä oikean säilytyslämpötilan ylläpitämiseksi (2 °C–8 °C). Säiliötä ei saa säilyttää kylmässä tai pakastaa.

Eristetystä säiliöstä ottamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet eivät saa ylittää 3 tuntia huoneenlämmössä (25 °C).

Provenge-valmisteen kesto aika eristetyssä säiliössä on 18 tuntia tai kolmen tunnin kuluessa, jos se jätetään huoneenlämpöön (25 °C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Koska lääkkeen antaa pätevä lääkäri tai sairaanhoitaja, he ovat vastuussa tuotteen hävittämisestä oikein. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Provenge sisältää

Provenge **vaikuttava aine** sisältää autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä (prostatan happaman fosfaasin granulositytti-makrofagikasvutekijä), sisältäen vähintään 50×10^6 autologista CD54⁺-solua.

Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumlaktaatti, kaliumkloridi ja kalsiumkloridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Provenge on hieman samea dispersio, joka vaihtelee väriltään kellertävästä vaaleanpunaiseen. Se toimitetaan muovipussissa, jossa on kolme näyteporttia.

Jokaisessa Provenge-pussissa on yksi yksilöllinen infuusiohoito. Säiliö avataan vasta kun olet valmis saamaan hoidon. Lääkäri tai sairaanhoitaja vahvistaa, että tietosi (nimi ja syntymäaika) vastaavat Provenge-säiliöön merkittyjä tietoja.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käytännön ohjeita sairaan- ja terveydenhoitohenkilöstölle infusoitavan Provenge-dispersioon käsittelystä ja antamisesta

Provenge on annettava eturauhassyövän lääkehoidosta kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa paikassa, jossa on saatavilla elvytysvälineet.

Lue ehdottomasti tämä ohje kokonaan ennen Provenge-antamista.

Annostus ja hoitajakso

Yksi pussi sisältää autologisia perifeerisen veren mononukleaarisoluja, jotka on aktivoitu PAP-GM-CSF:llä, sisältäen vähintään 50×10^6 autologista CD54⁺-solua.

Suosittelut hoitajakso on kolme annosta noin kahden viikon välein. Kutakin PROVENGE-annosta edeltää normaali leukaferesi noin kolme päivää ennen sovittua infuusiopäivää. Ennen leukaferesiä on otettava täydellinen verenkuvakuva (TVK). Ylimääräisiä TVK-tutkimuksia voidaan tehdä paikallisten määräysten mukaisesti.

Käsittelyohjeet

Ennen Provenge-valmisteen käsittelyä tai antamista

- Provenge toimitetaan suoraan hoitopaikkaan, jossa infuusio annetaan. Infuusio-pussi pannaan eristetyn polyuretaanisäiliön sisään ja pakataan kuljetuslaatikkoon. Eristetty säiliö ja geelipakkaukset on suunniteltu pitämään Provenge infuusion asti sopivassa kuljetus- ja säilytyslämpötilassa. Älä säteilytä.
- Ulompi kuljetuslaatikko avataan tuotteen ja eristetyn säiliön päällä olevien potilaskohtaisten etikettien tarkistamiseksi. Eristettyä säiliötä ei saa ottaa pois kuljetuslaatikosta eikä eristetyn säiliön kantta saa avata ennen kuin potilas on valmis infuusion.
- Provenge valmistetaan tietyn potilaan verestä eikä sitä testata tarttuvien taudinaiheuttajien varalta. Potilan leukaferesimateriaali tutkitaan tarttuvien taudinaiheuttajien varalta jäsenvaltion sovellettavien vaatimusten mukaisesti. Provenge on kuitenkin autologinen tuote, joten positiivinen testitulokset ei estä tuotteen valmistamista. Näin ollen Provenge voi välittää tarttuvia viruksia (HIV 1 ja 2, B- ja C-hepatiitti) tuotetta käsitteleviin hoitoalan ammattilaisiin. Hoitoalan ammattilaisten on siksi noudatettava tarvittavia varotoimia käsitellessään leukaferesimateriaalia tai Provenge-valmistetta.

Infusion valmistelu

- Varmista, että infusion valmistelu tehdään aseptisesti.

Tarkistustoimet ennen infuusiota

- Varmista, että myyntiluvan haltijalta on saatu valmiin tuotteen käyttölomake, jossa on potilastunnisteet, viimeinen käyttöpäivä ja -aika sekä käyttöstatus (hyväksytty infuusion tai hylätty).

- Ennen infuusiota täytyy varmistaa, että potilaan henkilöllisyys vastaa Provenge-pussin ja valmiin tuotteen käyttölomakkeen yksilöllisiä potilastietoja.
- Kun potilas on valmis infuusioon ja HYVÄKSYTTY valmiin tuotteen käyttölomake on saatu, Provenge-pussi otetaan eristetyssä polyuretaanisäiliöstä ja tarkistetaan, ettei siinä ole vuotoja, ulkoisia vaurioita, vierasaineita tai kokkareita/paakkuja.
- Pussin sisältö on hieman sameaa ja väriltään kermaisen vaaleanpunaista. Tarkista kokkareet tai paakut sekoittamalla ja suspendoimalla pussin sisältöä varovasti. Pienten soluista muodostuneiden paakkujen pitäisi hajota varovasti käsin sekoitettaessa.
- Jos Provenge-pussi vuotaa tai on vaurioitunut tai hiukkaset tai paakut eivät hajoa varovasti käsin sekoittamalla, tuotetta **ei saa käyttää**.

Antaminen

- Infuusio on aloitettava ennen valmiin tuotteen käyttölomakkeeseen ja pussin etikettiin merkittyä viimeistä käyttöpäivää ja -aikaa. **Vanhentuneella Provenge-valmisteella ei saa aloittaa infuusiota.**
- Vain yhtä lävistettävistä porteista käytetään, eikä sitä saa kontaminaation välttämiseksi avata ennen lääkevalmisteen antamista.
- Provenge infusoidaan noin 60 minuutin aikana punaisten verisolujen siirtoon sopivalla paksulla neulalla. Tätä perifeeristä järjestelmää käytetään yleisesti kliinisessä työssä verikomponenttien siirtoon. **Infuusiossa ei saa käyttää solusuodatinta.** Pussin sisältö on infusoitava kokonaan.
- Jos Provenge-infuusio on keskeytettävä, sitä ei saa jatkaa, jos infuusiopussi on ollut huoneenlämmössä (25 °C) yli kolme tuntia.

Infusion jälkeen

- Infusion jälkeen infuusiopussin potilaskohtainen etiketti irrotetaan ja kiinnitetään potilaskansioon.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

TÄRKEÄÄ – Älä infusoi Provenge-valmistetta, jos

- Et ole saanut valmiin tuotteen käyttölomaketta.
- Valmiin tuotteen käyttölomakkeeseen on merkitty HYLÄTTY.
- Viimeinen käyttöpäivä on mennyt ohi.
- Infuusiopussin yksilölliset potilastiedot eivät vastaa infuusioon tulleen potilaan henkilötietoja.
- Tuote ei ole täysin ehjä (infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai pussissa on hiukkasia/paakkuja varovaisen käsin sekoittamisen jälkeen).

Kesto aika ja säilytys:

Provenge-valmisteen kesto aika on 18 tuntia eristetyssä säiliössä, joka toimitetaan hoitopaikkaan, jossa infuusio annetaan. Säilytä pussi eristetyssä säiliössä infuusioon asti oikean säilytyslämpötilan ylläpitämiseksi (2 °C–8 °C). Säiliötä ei saa säilyttää kylmässä tai pakastaa.

Eristetystä säiliöstä ottamisen jälkeen Provenge on käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja -olot ovat korkeintaan kolme tuntia huoneenlämmössä (25 °C).

Hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.