

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ frumur/250 ml innrennslislyf, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Samgena einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Innihaldslýsing

Einn poki inniheldur samgena einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF (blöðruhálskirtilssýrufosfatasa (PAP)-tengdum örvunarþætti fyrir kornfrumu- og stórátfrumupyrpingu) og inniheldur að lágmarki 50 x 10⁶ samgena CD54⁺ frumur.

Frumusamsetning og frumufjöldi í hverjum skammti af Provenge er breytilegur í samræmi við hvítfrumnasöfnun sjúklingsins. Til viðbótar við mótefnisvakafrumur (APC) inniheldur lyfið því T - frumur, B -frumur, náttúrulegar drápsfrumur (NK-frumur) og aðrar frumur.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur u.þ.b. 800 mg af natríum og 45 mg af kalíum í hverju innrennsli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Ördreifan er örlítið skýjuð og rjómalit eða bleik á lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Provenge er ætlað til meðferðar á einkennalausum eða einkennalitlu, krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (ekki í innri líffærum) sem svarar ekki andhormónameðferð (castrate resistant prostate cancer) hjá fullorðnum karlmonnum, þegar ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Provenge skal aðeins gefa undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini og við aðstæður þar sem tryggt er að endurlífgunarbúnaður sé til staðar.

Skammtar

Einn skammtur af Provenge inniheldur að lágmarki 50 x 10⁶ samgena CD54⁺ frumur, virkjaðar með PAP-GM-CSF í Ringer laktat innrennslislausn í sérstökum innsigliðum pólýólefin poka fyrir hvern sjúkling.

Mælt er með að gefa 3 skammta á u.þ.b. 2 vikna fresti. Fyrir gjöf hvers skammts af Provenge er framkvæmd stöðluð hvítfrumnasöfnun u.þ.b. 3 dögum fyrir áætlaða dagsetningu innrennslisgjafarinnar. Fyrir fyrstu hvítfrumnasöfnunina skal framkvæma heildartalningu blóðkorna (CBC) sem skal vera innan þeirra marka sem viðkomandi heilbrigðisstofnun samþykkir. Aðrar blóðrannsóknir má framkvæma í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað .

Ef sjúklingurinn getur ekki af einhverjum ástæðum fengið áætlaða innrennslisgjöf af Provenge, þarf hann að gangast undir aðra hvítfrumnasöfnun ef halda á meðferðinni áfram. Benda skal sjúklingum á þennan möguleika áður en meðferðin hefst. Í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu 25,4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Provenge, meira en 3 hvítfrumnasafnanir til þess að fá 3 innrennslisgjafir. Samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu og eftir meðhöndlun yfir 5.000 sjúklinga voru þessi tilfelli um 19% (sjá kafla 4.4). Í klínískum samanburðarrannsóknum var skammtabilið 1-15 vikur (sjá kafla 5.1).

Lyfjaforgjöf

Bráðaviðbrögð við innrennslisgjöfinni s.s. hrollur, þreyta, hiti, ógleði og liðverkir komu oft fram í klínískum rannsóknum. Til þess að draga úr slíkum viðbrögðum var gefin lyfjaforgjöf sem samanstóð af parasetamóli og andhistamíni, áður en innrennslisgjöfin hófst.

Til þess að lágmarka hugsanleg bráðaviðbrögð við innrennslisgjöfinni s.s. hroll og/eða hita, er mælt með því að sjúklingum sé gefið parasetamól og andhistamín um munn u.þ.b. 30 mínútum áður en Provenge gjöfin hefst. Skammtarnir af parasetamóli og andhistamíni skulu vera í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

Í þeim tilvikum þar sem lyfjaforgjöf er notuð, skal taka tillit til ástands sjúklingsins og hugsanlegra frábendinga/víxlverkana.

Skammtaaðlögun

Komi upp bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf má stöðva eða hægja á innrennslinu, eftir því hversu alvarleg viðbrögðin eru. Gefa skal viðeigandi lyf eftir þörfum, sem gætu meðal annars verið parasetamól, H1 og/eða H2 blokkar í bláæð eða lágan skammt af petidíni í bláæð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu 23,8% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Provenge, ópíóíð (einfaldan skammt af petidíni) á innrennslisdeginum vegna viðbragða við innrennslisgjöfinni (sjá kafla 4.4. og 4.8).

Ef stöðva þarf innrennslisgjöf á Provenge skal ekki hefja hana að nýju ef innrennslispokinn hefur verið lengur en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C) (sjá kafla 6.3).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun hjá öldruðum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Provenge hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir þessa sjúklinga.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og/eða blóðkalíumhækkun og/eða á kalíumskertu mataræði. Provenge hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Taka skal tillit til kalíuminnihalds hvernar innrennslisgjafar ef lyfið er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og/eða eru á kalíumskertu mataræði. Leiðrétta skal blóðkalíumhækkun áður en Provengegjöf hefst (sjá kafla 4.4).

Börn

Engar ábendingar eru fyrir notkun Provenge hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára til meðferðar á einkennalausum eða einkennalitlu, krabbameini í blóðruhálskirtli með meinvörpum (ekki í innri

líffærum) sem svarar ekki andhormónameðferð (castrate resistant prostate cancer) hjá fullorðnum karlmönnum þegar ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjagjöf

Provenge er einungis ætlað til samgena notkunar með innrennsli í bláæð.

Gefa skal Provenge í æð á u.þ.b. 60 mínútum. Gefa skal allt innihald innrennslispokans. Ekki skal nota frumusíu. Mæla skal lífsmörk a.m.k. 30 mínútum fyrir og 30 mínútum eftir hverja innrennslisgjöf. Fylgjast skal með sjúklingum í a.m.k. 30 mínútur eftir hverja innrennslisgjöf. Læknar skulu íhuga að fylgjast með sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma og þeim sem eru í aukinni hættu á að fá blóðþurrð í hjarta í a.m.k. 60 mínútur eftir hvert innrennsli og kanna lífsmörk 30 mínútum og 60 mínútum eftir innrennslisgjöfina.

Ef stöðva þarf innrennslisgjöf á Provenge skal ekki hefja hana að nýju ef innrennslispokinn hefur verið lengur en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Provenge er ekki prófað gegn smitandi sjúkdómum og getur það því haft í för með sér smithættu fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem með höndlar lyfið. Grípa skal til viðeigandi varúðarráðstafana við meðhöndlun Provenge (sjá kafla 4.4).

Tryggja skal að SAMÞYKKT tilkynning um ráðstöfun lokaafurðar (Final Product Disposition notification, FPDN) hafi borist frá markaðsleyfishafanum og að lyfið sé ekki útrunnið (sjá kafla 6.6).

Fyrir innrennslisgjöfina skal staðfesta að auðkenni sjúklingsins samræmist hinum sértæku sjúklingaupplýsingum á Provenge pokanum og á tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar.

Fjarlægja skal pokann úr einangraða pólýúretan ílátinu og pokann skal skoða m.t.t. leka, utanaðkomandi skaða, aðskotahluta og kekkja/köggla.

Innihald pokans er örllítið skýjað og rjómalitt eða bleikt á lit. Blandið varlega og leysið aftur upp innihald pokans og kannið hvort agnir eða kekkir finnast. Litlir kekkir af frumuefni ættu að leysast upp við varfærna blöndun.

Gefið ekki lyfið ef pokinn lekur við meðhöndlun eða ef agnir eða kekkir eru áfram í pokanum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Provenge er einungis ætlað til samgena notkunar og skal ekki undir neinum kringumstæðum að gefa öðrum sjúklingum. Fyrir innrennslisgjöf skal staðfesta að auðkenni sjúklingsins samræmist hinum sértæku sjúklingaupplýsingum á Provenge pokanum og á tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar (sjá kafla 4.2 og 6.6).

Bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf

Vart hefur orðið við bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf hjá sjúklingum sem fá Provenge. Bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf (tilkynnt innan 1 dags frá innrennslisgjöfinni) eru, en takmarkast ekki við, hiti, hrollur, öndunarvandamál (andþyngsli, súrefnisskortur og berkjukrampi), ógleði, uppköst, þreyta, háþrýstingur og hraður hjartsláttur. Komi upp bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf má stöðva eða hægja á gjöfinni, eftir því hversu alvarleg viðbrögðin eru. Beita skal viðeigandi lyfjameðferð eftir þörfum.

Í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu 23,8% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Provenge, opíóíð (stakan skammt af petidíni) á innrennslisdeginum vegna viðbragða við innrennslisgjöfinni (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með hjarta- eða lungnasjúkdóma (sjá kafla 4.8).

Sýking

Sjúklingar með jákvæð sermipróf fyrir alnæmisveiru [HIV] 1 og 2, T -frumu lymfótrópik veiru [HTLV] 1 og lifrabólgu B og C voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir þessa sjúklinga.

Fresta skal Provengegjöf hjá sjúklingum með virka, útbreidda sýkingu þar til bati hefur náðst. Alvarlegar sýkingar, þar á meðal sýklasótt, hafa komið fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Provenge. Sumar af þessum alvarlegu sýkingum og sýklasótt tengdust notkun miðlægs bláæðaleggs (CVC). Til þess að draga úr hættu á sýkingum sem tengjast holleggjum, ætti CVC einungis að koma til álita hjá sjúklingum með slæman aðgang að útlægum bláæðum. Hafa skal náðið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. sýkingareinkenna.

Blóðsegarek og segamyndun

Nota skal Provenge með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðsegarek og segamyndun.

Heilaæðasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu heilasjúkdómar (blæðinga- og blóðþurrðarslög) fram hjá 3,5% sjúklinga í Provenge hópnum samanborið við 2,6% sjúklinga í samanburðarhópnum. Klínískt mikilvægi er óþekkt.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Í klínískum samanburðarrannsóknum kom hjartadrep fram hjá 0,8% sjúklinga í Provenge hópnum samanborið við 0,3% í samanburðarhópnum. Klínískt mikilvægi er óþekkt.

Ónæmisbældir sjúklingar

Provenge skal almennt nota með varúð hjá ónæmisbældum sjúklingum, þar á meðal hjá sjúklingum sem hafa fengið almenna ónæmisbælandi meðferð, og aðeins eftir ítarlegt mat á hugsanlegri áhættu og ávinningi fyrir einstaka sjúklinga. Engin gögn eru fyrirbyggjandi fyrir þessa sjúklinga.

Örverufræðileg prófun

Provenge er samþykkt til innrennslisgjafar á grundvelli örveru- og dauðhreinsunarniðurstaðna úr nokkrum prófunum: örverumengun er ákvörðuð með Gram -litun, inneitursinnihald (endotoxin) og dauðhreinsun í ferlinu með 2 daga ræktun til þess að ákvarða hvort örveruvöxtur sé til staðar. Lokaniðurstöður dauðhreinsunarprófsins (7 daga ræktun) verða ekki til staðar á innrennslislistímanum. Ef dauðhreinsunarniðurstöðurnar eru jákvæðar fyrir örverumengun eftir að Provenge hefur verið samþykkt til innrennslisgjafar, mun markaðsleyfishafinn tilkynna meðferðarlækninum um það og kann hann að óska eftir frekari upplýsingum frá læknum til þess að ákvarða upptök mengunarinnar. Læknirinn skal hafa sjúklinginn undir eftirliti og/eða veita honum viðeigandi meðferð.

Varúðarráðstafanir við meðhöndlun til þess að koma í veg fyrir smitsjúkdóma

Provenge er framleitt úr blóði viðkomandi sjúklings og er ekki prófað fyrir smitefnum. Hvítfrumnasöfnunarefni sjúklingsins er prófað fyrir smitefnum í samræmi við gildandi reglur aðildarríkisins. Hins vegar, þar sem Provenge er samgena lyf, útilokar jákvætt próf ekki framleiðslu vörunnar. Af þeim sökum getur hvítfrumnasöfnunarefni sjúklingsins og Provenge haft í för með sér hættu á veirusmiti (HIV 1 og 2, lifrabólgu B og C) fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla lyfið. Af þeim sökum ættu heilbrigðisstarfsmenn að beita nauðsynlegum varúðarráðstöfunum þegar hvítfrumnasöfnunarefnið eða Provenge er meðhöndlað.

Auk þess er ákveðinn möguleiki/hætta á að bera smitandi veirur til sjúklings ef hann er ekki réttur lyfjapegi. Af þeim sökum er mikilvægt að reglum um meðhöndlun og gjöf lyfsins sé nákvæmlega

fylgt (sjá kafla 6.6). Eindregið er mælt með því að auðkennismiði sjúklingsins á innrennslisgjafarpokanum sem inniheldur nafn sjúklingsins, nafn lyfsins og auðkenniskeðju (COI) lotunúmers lyfsins, sé fjarlægður og festur við sjúkraskrá sjúklingsins að lokinni hverri Provenge innrennslisgjöf, til þess að viðhalda tengingu á milli sjúklingsins og lotunúmers lyfsins.

Tilvik þar sem ekki er hægt að gefa Provenge

Í nokkrum tilvikum kann að vera að sjúklingur geti ekki fengið áætlaða Provenge innrennslisgjöf. Það getur verið vegna þess að skilyrði fyrir lokasamþykki voru ekki uppfyllt við framleiðsluna, fyrningartíminn er liðinn eða vegna þess að sjúklingurinn er ófær um að uppfylla áætlaða tímasetningu innrennslisgjafar. Í slíkum tilvikum getur sjúklingurinn þurft að gangast undir aðra hvítfrumnasöfnun ef halda á meðferðinni áfram. Mælt er með því að lágmarkstími á milli hvítfrumnasöfnana sé ekki minni en 2 vikur. Í klínískum samanburðarrannsóknnum þurftu 25,4% sjúklunga sem meðhöndlaðir voru með Provenge, meira en 3 hvítfrumusafnanir til þess að fá 3 innrennslisgjafir. Reynslan eftir markaðssetningu eftir að yfir 5.000 sjúklingar voru meðhöndlaðir, sýnir að tilvikin eru um 19% (sjá kafla 4.2).

Bólusetning

Áhætta og ávinningur af því að bólusetja sjúklunga í Provenge meðferð hefur ekki verið rannsökuð. Af þeim sökum skal íhuga vandlega bólusetningu með lifandi, veikluðu eða deyddu bóluefni á meðan á Provenge meðferð stendur.

Fræðsluefni

Allir læknar sem hyggjast ávísa Provenge þurfa að kynna sér fræðsluefnið og undirrita staðfestingu á að hafa lokið þjálfuninni. Læknar verða einnig að sjá sjúklingnum fyrir fræðsluefni ásamt fylgiseðlinum og öryggiskorti sjúklingsins.

Natríum og kalíum innihald

Lyfið inniheldur u.þ.b. 800 mg af natríum í hverri innrennslisgjöf. Hafa skal það til hliðsjónar hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði. Lyfið inniheldur einnig u.þ.b. 45 mg af kalíum í hverri innrennslisgjöf. Hafa skal það til hliðsjónar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum á kalíumskertu mataræði.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og/eða blóðkalíumhækkun

Taka skal tillit til natríum- og kalíuminnihalds hvernar innrennslisgjafar ef lyfið er gefið sjúklingum með hjartasjúkdóma og/eða skerta nýrnastarfsemi. Leiðréttá skal blóðkalíumhækkun áður en Provenge er gefið (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Provenge er hannað til þess að örva ónæmiskerfið. Ónæmisbældir sjúklingar og sjúklingar í almennri ónæmisbælandi meðferð voru útilokaðir frá klínískum rannsóknnum. Samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja (s.s. barkstera til altækrar verkunar) getur breytt virkni þess og/eða öryggi. Af þeim sökum ætti að forðast samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja (s.s. barkstera til altækrar verkunar) á meðan á Provenge meðferð stendur. Leggja skal ítarlegt mat á sjúkling til þess að ákvarða hvort það sé lækisfræðilega við hæfi að hætta notkun ónæmisbælandi lyfja fyrir meðferð með Provenge (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Provenge er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Brjóstagjöf

Provenge er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Frjósemi

Áhrif á frjósemi karlanna eru óþekkt.

Hefðbundnar Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska eru ekki taldar skipta máli með hliðsjón af eðli og fyrirhugaðri klínískri notkun þessa samgena frumulyfs.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Provenge hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem það getur valdið þreytu, svima, yfirliði, hrolli og höfuðverk. Sjúklingum skal ráðlagt að aka hvorki né nota vélar ef þeir verða varir við þessi einkenni eftir meðferðina.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggismatið fyrir Provenge byggir á gögnum frá 601 sjúklingi með krabbamein í blöðruhálskirtli í fjórum slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum (3 rannsóknir á krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð og 1 rannsókn á andrógenháðu krabbameini í blöðruhálskirtli), ásamt eftirliti eftir markaðssetningu.

Alvarlegar aukaverkanir eru m.a. bráðaviðbrögð við innrennslisgjöfinni, sýklasótt vegna holleggs, stafýlókakkablóðsýking, hjartadrep og heilasög.

Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar eru hrollur, þreyta, hiti, ógleði, liðverkir, höfuðverkur og uppköst.

Í slembiraðaðri lykilrannsókn með samanburði (D9902B, IMPACT, sjá kafla 5.1) var meðferð með Provenge hætt hjá 1,5% sjúklinga vegna aukaverkana. Nokkrir sjúklingar fengu sýkingu, þ.á.m. sýklasótt. Sýkingar vegna mengaðs lyfs áttu sér einnig stað í nokkrum sjúklingum. Fáir sjúklingar hættu meðferð af þessum sökum.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tafla yfir aukaverkanir byggir á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu og er flokkuð eftir líffærakerfum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Blóðsýking
	Sjaldgæfar	Sýklasótt vegna holleggs Sýking tengd hollegg Sýking á holleggsstað Sýklasótt
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi*
	Algengar	Blóðflagnafæð*
	Sjaldgæfar	Eósínfíklafjöld
Taugakerfi	Mjög algengar	Svimi Náladofi* Náladofi í munni* Höfuðverkur
	Algengar	Heilaslag Skammvinnu blóðþurrðarkast Skjálfti Minnkað snertiskyn Þrýstingur á mænu Yfirlið
	Sjaldgæfar	Heiladrep
Hjarta	Algengar	Gáttatif
	Sjaldgæfar	Hjartadrep Blóðþurrð í hjarta
Æðar	Algengar	Háþrýstingur Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Súrefnisþurrð Öngljóð Mæði
	Sjaldgæfar	Berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst Ógleði
	Algengar	Kviðverkir
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot Aukin svitamyndun Klái Ofsaklái
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir Vöðvaverkir
	Algengar	Vöðvakrampar*
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Blóð í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hrollur Þreyta Sótthiti Verkir Þróttleysi
	Algengar	Flensulík veikindi Óþægindi fyrir brjósti
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á innrennslisstað
Áverkar og eitranir	Mjög algengar	Sítrat-eiturverkun*

* Tengist aðallega hvítfrumnasöfnuninni

Lýsing á völdum aukaverkunum

Bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf

Í klínískum samanburðarrannsóknum fengu 71,2% sjúklinga í Provenge hópnum bráðaviðbrögð við innrennslisgjöfina. Algengustu viðbrögðin ($\geq 20\%$) voru hrollur, hiti og þreyta. Hjá 95,1% sjúklinga sem tilkynntu um viðbrögð við innrennslisgjöfina voru þau væg eða í meðallagi. Hiti og hrollur lagaðist venjulega innan 2 daga (71,9% og 89,0% hvort um sig).

Í klínískum samanburðarrannsóknum var tilkynnt um alvarleg (3. stigs) bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf hjá 3,5% sjúklinga í Provenge hópnum. Viðbrögðin voru m.a. hrollur, hiti, þreyta, þróttleysi, mæði, súrefnisþurrð, berkjukrampi, svimi, höfuðverkur, háþrýstingur, vöðvaverkir, ógleði og uppköst. Tíðni alvarlegra aukaverkana var hærri eftir aðra innrennslisgjöf (2,1% samanborið við 0,8% í kjölfar fyrstu innrennslisgjafar) og lækkaði niður í 1,3% í kjölfar þriðju innrennslisgjafar. Nokkrir sjúklingar (1,2%) í Provenge hópnum voru lagðir inn á sjúkrahús innan 1 dags frá innrennslisgjöfina til meðferðar á bráðaviðbrögðum við innrennslisgjöfina. Ekki var tilkynnt um 4. eða 5. stigs bráðaviðbrögð hjá sjúklingum í Provenge hópnum.

Í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu 23,8% sjúklinga í Provenge hópnum óþíóíð (einn skammt af petidíni) á innrennslisdeginum vegna viðbragða við innrennslisgjöfina samanborið við 2,4% sjúklinga í samanburðarhópnum (sjá kafla 4.2 og 44).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarleg bráðaviðbrögð við innrennslisgjöf, m.a. um lágþrýsting og yfirlið. Sum þeirra hafa leitt til sjúkrahúsinnlagnar.

Upplýsa skal sjúklinga um möguleikann á því að viðbrögð komi seint fram og þeim bent á að hafa samband við lækinn ef þeir finna fyrir einkennum mæði, berkjukrampa, svima, útbrotu eða hita.

Sýking

Í klínískum samanburðarrannsóknum kom fram sýking hjá 27,5% einstaklinga í Provenge hópnum og hjá 27,7% einstaklinga í samanburðarhópnum. Alvarlegar sýkingar komu fram hjá 4,7% einstaklinga í Provenge hópnum og 4,0% í einstaklinga í samanburðarhópnum. Algengustu alvarlegu sýkingarnar í Provenge hópnum voru sýklasótt af völdum holleggs (0,7%), stafýlókokka blóðsýking (0,7%), sýklasótt (0,7%), stafýlókokka sýklasótt (0,5%) og lungnabólga (0,5%).

Tilkynningar um alvarlegar sýkingar hafa borist við eftirlit eftir markaðssetningu, þar á meðal sýkingu tengda tækjum, sýklasótt tengda tækjum, lungnabólgu, sýklasótt, blóðsýkingu og sýkingu í þvagrás.

Aukaverkanir sem tengjast hvítfrumnasöfnun

Sérhver skammtur af Provenge krefst staðlaðrar hvítfrumnasöfnunar u.þ.b. 3 dögum fyrir innrennslisgjöfina. Sítrat er yfirleitt það segavarnandi lyf sem notað er við hvítfrumnasöfnunina, en það getur valdið blóðkalsíumlækkun. Aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um ≤ 1 degi eftir hvítfrumnasöfnunina í klínískum samanburðarrannsóknum voru m.a. sítrat-eiturverkanir (14,6%), náladofi í munni (12,0%) og náladofi (11,1%). Aðrar algengar aukaverkanir sem fram komu ≤ 1 degi eftir hvítfrumnasöfnunina í klínískum samanburðarrannsóknum voru m.a. þreyta (5,5%), vöðvakrampar (4,0%), hrollur (3,0%), svimi (2,8%) og blóðleysi (2,8%). Auk þess var tilkynnt um blóðflagnafæð í sjálfsprottnum tilkynningum eftir markaðssetningu sem tímabundið hefur verið tengd við hvítfrumnasöfnunina.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Sérhver Provenge innrennslisgjöf samanstendur af hámarksfjölda frumna sem hægt er að framleiða úr einni hvítfrumnasöfnun. Fjöldi frumnanna í Provenge er ekki meiri en fjöldi frumnanna frá

hvítfrumnasöfnuninni. Ekki eru þekkt nein dæmi ofskömmtunar, hvorki frá einstakri innrennslisgjöf eða fullri meðferð með Provenge.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: L03AX17.

Verkunarháttur

Provenge er samgena frumuónæmissmeðferð, sem hönnuð er til þess að framkalla ónæmissvar gegn sýrufosfatasa í blöðruhálskirtli (prostatic acid phosphatase, PAP), mótefnisvaka sem kemur fram í flestum krabbameinum í blöðruhálskirtli. Einkjarna frumur í útæðablóði sem safnað hefur verið frá sjúklingnum eru ræktaðar með PAP-GM-CSF, samrunaprótíni sem samanstendur af PAP tengdum þætti sem örvar kornfrumu- og stórátfrumuþyrpingu (GM-CSF) sem er ónæmisfrumuhvati. Við *ex vivo* ræktun með PAP-GM-CSF, taka virkjaðar mótefnisvakafrumur (antigen presenting cells [APC]) upp og breyta viðeigandi raðbrigða mótefnavakanum í peptíð sem er síðan komið í kynni við T-frumur. Lyfjalýsingin sýnir að sértækar PAP og PAP-GM-CSF samrunaprótín-T-frumur myndast við meðferðina og greinast í útæðablóði sjúklinga eftir meðferð með Provenge.

Lyfhrif

Sem hluti af lotulosuninni, er hvert lyf metið m.t.t. virkjunar á mótefnisvakafrumum (APC) á grundvelli aukinnar yfirborðstjáníngar CD54 eftir ræktun með PAP-GM-CSF. CD54 er viðloðunar- og hjálparboðssameind sem er nauðsynleg í myndun ónæmissvarandi tengsla á milli APC og T-frumu. Fjölgun CD54 viðtaka tengist heildarlífun í slembiröðuð klínísku samanburðarrannsóknunum sem framkvæmdar voru með Provenge á krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð. Í klínísku rannsókninni D9902B (IMPACT) voru 237 af 512 slembiröðuðu sjúklingunum metnir m.t.t. myndunar á vessa- eða frumuónæmissvörun (T-frumufjölgun og gamma-interferón (γ IFN) ELISPOT) gegn mótefnavökunum við upphaf rannsóknar og á viku 6, 14 og 26. Mótefnaviðbrögð (IgM og IgG) við bæði PAP-GM-CSF og PAP mótefnavökunum komu fram í Provenge hópnum á eftirfylgnitímabilinu. T-frumufjölgun og γ IFN ELISPOT viðbrögð við PAP og PAP-GM-CSF sáust í frumum sem teknar voru úr útæðablóði sjúklinga á eftirfylgnitímabilinu í Provenge meðferðarhópnum en ekki í samanburðarhópnum. Fylgni var á milli frumu- eða mótefnaviðbragða við PAP eða PAP-GM-CSF í Provenge hópnum og bættrar lífunar. Hlutleysandi mótefnasvaranir við GM-CSF voru skammvinnar.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Provenge hjá sjúklingum með einkennalaust eða einkennalítið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð, var rannsakað í þremur sambærilegum III-fasa, slembuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknunum: D9902B (IMPACT), D9901 og D9902A. Sjúklingarnir sem tóku þátt í þessum rannsóknunum höfðu undirgengist misheppnaða vörun með skurðaðgerð eða lyfjum (t.d. losunarhormóni gulbúsörvandi hormónavaka [LHRH] eða losunarhormóni gónadótropín hormónavaka [GnRh]) og voru með meinvörp í mjúkvef og/eða beini. Sjúklingar þurftu ekki ópíóíð verkjalyf til verkjastjórnunar og meirihlutinn hafði ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður.

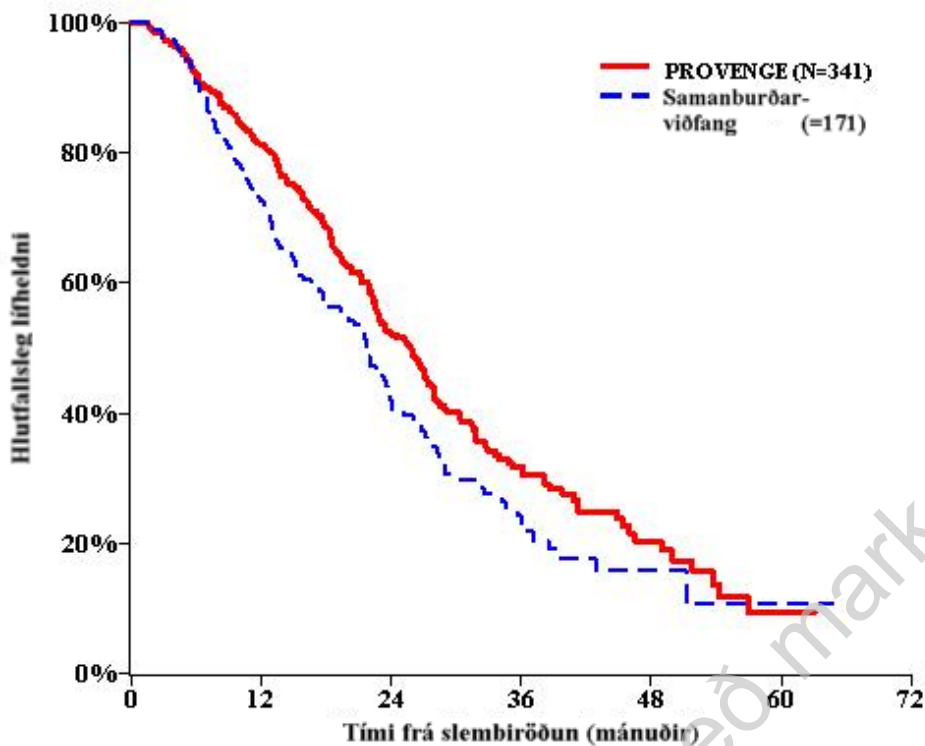
Eftir slembiröðunina undirgengust sjúklingar úr báðum meðferðarhópnum 3 hvítfrumnasafnanir (með u.þ.b. 2 vikna millibili, á 1 til 15 viku). Sérhverri hvítfrumnasöfnun fylgdi innrennslisgjöf með Provenge eða lyfleysu u.þ.b. 3 dögum seinna. Lyfleysan voru óvirkar samgena einkjarna frumur í útæðablóði. Í kjölfar versunar sjúkdómsins voru sjúklingar meðhöndlaðir samkvæmt ákvörðun læknisins með öðrum inngrípum gegn krabbameininu. Sjúklingar í samanburðarhópnum gátu skráð sig í opna rannsókn og fengið rannsóknarmeðferð með samgena frumum sem framleiddar voru úr frumum sem voru frystar á meðan samanburðarviðfangið var undirbúið.

IMPACT rannsóknin

IMPACT rannsóknin var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með einkennalaust eða einkennalítið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð. Hæfir sjúklingar voru með meinvörp í mjúkvef og/eða beini með nýleg eða eldri merki um versnun sjúkdómsins samhliða vönun með skurðaðgerð eða lyfjagjöf, sem sást af versnun á sérhæfðum mótefnavaka blöðruhálskirtils (PSA) og/eða beina- eða mjúkvefjasjúkdómum og á niðurstöðu úr Eastern Cooperative Oncology Group (EXOG) frammistöðumatinu sem var 0 eða 1. Forsendur fyrir útilokun voru meðal annars meinvörp í innri líffærum (lifur, lungu eða heili), illkynja brjósthimnuútlæði eða illkynja vökvaföfnun í kviðarholi, sjúkleg brot langbeina, yfirvofandi sjúkleg brot langbeina (barkareyðing á myndgreiningu >50%), þrýstingur á mænu, miðlungs til alvarlegir verkir tengdir krabbameini í blöðruhálskirtli, notkun deyfilyfja við krabbameinstengdum verkjum og meðferð með krabbameinslyfjum í a.m.k. 3 mánuði fyrir slembiröðunina. Fyrsti endapunkturinn var heildarlifun. Aðrir endapunktar voru m.a. tími hlutlægrar sjúkdómsversnunar, tími að klínískri versnun og tvöföldunartími PSA (PSADT).

Alls var 512 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá Provenge (n=341) eða samanburðarviðfang (n=171). Meðalaldurinn var 71 og 90% sjúklinga voru af hvíta kynstofninum og allir voru með a.m.k. 6 mánaða lífslíkur. Þrjátíu og fimm prósent sjúklinga höfðu gengist undir róttækt blöðruhálskirtilsnám, 54% höfðu fengið staðbundna geislameðferð og 82% höfðu fengið samsetta andrógenblokkun. Allir sjúklingarnir voru með testósterónmagn < 50 ng/mL við grunnlínu. Fjörutíu og átta prósent sjúklinganna fengu bisfosfónöt og 18% höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, þ.á.m. með dócetaxel. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga voru með ECOG frammistöðumatið 0; 75% voru með Gleason stig ≤ 7; 44% voru með beina- og mjúkvefjasjúkdóma; 48% voru einungis með beinasjúkdóma; 7% hafði einungis mjúkvefjasjúkdóma og 43% voru með meira en tíu meinvörp í beinum.

Tölfræðilega marktæk lenging á heildarlifun kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Provenge, með 22,5% lækkun á hættu á dauðsfalli í samanburði við lyfleysu (sjá töflu 2 og mynd 1). Af samanburðarsjúklingunum fóru 64% yfir í að fá rannsóknarmeðferð með samgena frumum sem voru frystar á þeim tíma sem samanburðarviðfangið var framleitt; sjúklingar voru ekki valdir af handahófi til síðari samgena frumuónæmisméðferðar.



Afturvirk greining á undirhóp gefur til kynna að áhrif Provenge meðferðar séu meiri hjá sjúklingum með grunnlínu PSA < 22,1 ng/mL [HR= 0,521 (95% CI: 0,309; 0,879)]. Milliniðurstöður komu fram hjá sjúklingum með grunnlínu PSA > 22,1 til 50,1 ng/mL [HR=0,685 (95% CI: 0,431; 1,088)] og sjúklingum með grunnlínu PSA > 50,1 til 134,1 ng/mL [HR=0,819 (95% CI: 0,532; 1,262)]. Minni áhrif meðferðarinnar komu fram hjá þeim með grunnlínu PSA > 134,1 ng/mL [HR=0,853 (95% CI: 0,554; 1,315)].

Greining á tíma hlutlægrar versunar sjúkdóms, tíma klínískrar versunar eða tvöföldunartíma PSA (PSADT) var ekki tölfræðilega marktæk.

Stuðningsrannsóknir

Rannsókn D9901 var slembuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð og enga krabbameinstengda verki. Fyrsti endapunkturinn var tíminn fram að versnun sjúkdómsins sem reyndist ekki tölfræðilega marktækur. Almenn lifun var ekki endapunktur rannsóknarinnar heldur fyrirfram tilgreind greining. Sjúklingar sem fengu meðferð með Provenge höfðu tölfræðilega marktækt lifunarforskot samanborið við samanburðarhópinn.

Þriðju rannsókninni, D9902A, sem var svipuð að uppbyggingu og rannsókn D9901, var hætt áður en áætlaðri söfnun lauk sem byggði á niðurstöðum um tíma fram að versnun sjúkdómsins í rannsókn D9901. Fyrsti endapunkturinn var tíminn fram að versun sjúkdómsins og annar endapunkturinn var almenn lifun. Hvorugur endapunkturinn reyndist tölfræðilega marktækur.

Samantekt á rannsóknarniðurstöðum

Tafla 2 sýnir niðurstöður heildarlifunar sem komu fram í IMPACT, rannsókn D9901 og rannsókn D9902A.

Tafla 2 Samantekt á heildarlifun (allir sjúklingar slembaðir)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Samanburðarviðfang (N=171)	Provenge (N=82)	Samanburðarviðfang (N=45)	Provenge (N=65)	Samanburðarviðfang (N=33)
Almenn heildarlifun Miðgildi, mánuðir (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,775 ^a (0,614; 0,979)		0,586 ^b (0,388; 0,884)		0,786 ^b (0,484; 1,278)	
p-gildi	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36-mánaða lifun (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Áhættuhlutfall og p-gildi byggja á Cox líkaninu, sem aðlagð er fyrir PSA (ln) og LDH (ln) og flokkað eftir notkun bífosónata, fjölda meinvarpa í beinum og Gleason stigi.

^b Hættutíðnin byggir á óaðlöguðu Cox líkani.

^c p-gildið byggir á log-rank prófi.

Skammstafanir: CI = öryggisbil (confidence interval).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Provenge hjá öllum undirhópum barna við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Provenge er samgena frumumeðferð. Eðli Provenge er slíkt að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á eiturvekunum, krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytandi áhrifum og eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumlaktat
Kalíumklóríð
Kalsíumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Í einangraða ílátinu
18 klukkustundir.

Eftir að hafa verið fjarlægt úr einangraða ílátinu

Lyfið á að nota strax. Ef það er ekki notað strax má geymslutími ekki vera lengri en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið pokann í einangraða ílátinu til þess að viðhalda réttu geymsluhitastigi (2°C-8°C) þar til innrennslisgjöf hefst.

Kælið hvorki né frystið ílátið.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafir eða ísetningar þess

250 ml innrennslislyf, ördreifa í poka (andandi þriggja laga pólýólefin poki með 3 úttaksopum (2 opum fyrir odda og 1 opi fyrir innsiglaðar slöngur)).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Provenge er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Auðkenni sjúklingsins skal samræmast hinum sértæku sjúklíngaupplýsingum á innrennslispokanum og á tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar áður en innrennslisgjöfin hefst.

Provenge er ekki prófað fyrir smitefnum. Hvítfrumnasöfnunarefni sjúklingsins er prófað fyrir smitefnum í samræmi við gildandi reglur aðildarríkisins. Hins vegar, þar sem þetta er samgena lyf, útilokar jákvætt próf ekki framleiðslu lyfsins. Af þeim sökum getur hvítfrumnasöfnunarefni sjúklingsins og Provenge haft í för með sér hættu á smiti fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem meðhöndlar lyfið. Af þeim sökum ættu heilbrigðisstarfsmenn að beita nauðsynlegum varúðarráðstöfunum þegar hvítfrumnasöfnunarefnið eða Provenge er meðhöndlað (sjá kafla 4.4).

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Fyrir meðhöndlun eða gjöf Provenge

- Provenge er flutt beint á heilbrigðisstofnunina þar sem innrennslisgjöfin fer fram. Innrennslispokanum er komið fyrir í einangruðu pólýúretaníláti og pakkað í flutningsumbúðir. Einangraða ílátið og hlaupakkarnir í því eru hannaðir til þess að viðhalda réttu hitastigi fyrir flutning og geymslu á Provenge þar til innrennslisgjöfin hefst. Má ekki geisla.
- Opna skal ytri flutningsumbúðir til þess að sannreyna lyfið og einstaklingsbundnar merkingar sjúklingsins sem finna má ofan á einangraða ílátinu. Fjarlægið ekki einangraða ílátið úr flutningsumbúðunum eða opnið lok einangraða ílátsins fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennslisgjöf.

Undirbúningur innrennslisgjafar

Gætið þess að tryggja smitgát við undirbúning innrennslisgjafarinnar.

Hvað skal kanna fyrir innrennslisgjöf

- Tryggja skal að tilkynningin um ráðstöfun lokaafurðar með auðkenni sjúklingsins, fyrningardagsetningu og tíma og ráðstöfunarstöðu (samþykki fyrir innrennslisgjöf eða höfnun), hafi borist frá markaðsleyfishafanum.
- Tryggja skal að auðkenni sjúklingsins samræmist hinum sértæku sjúklíngaupplýsingum á Provenge pokanum og tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar.
- Þegar sjúklingurinn er undirbúinn fyrir innrennslisgjöf og hin SAMÞYKKTA tilkynning um ráðstöfun lokaafurðar hefur borist, skal fjarlægja Provenge pokann úr einangraða ílátinu og skoða hann m.t.t. leka, utanaðkomandi skaða, aðskotahluta og kekkja/köggl.

- Innihald pokans er örflítið skýjað og rjómalitt eða bleikt á lit. Blandið varlega og leysið aftur upp innihald pokans og kannið hvort kekkir finnast. Litlir kekkir af frumuefni ættu að leysast upp við varfærna blöndun.
- Ef Provenge pokinn lekur, er skaddaður eða ef agnir eða kekkir leysast ekki upp við varfærna blöndun, **má ekki nota** lyfið.

Gjöf

- Innrennslisgjöf þarf að hefjast fyrir fyrningardagsetninguna og tímenn sem kemur fram á tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar og merkimiðum pokans. **Hefjið ekki gjöf á útrunnu Provenge.**
- Einungis ætti að nota annað af opunum 2 fyrir odda og ætti ekki að opna það fyrr en gjöf hefst til þess að forðast mengun.
- Provenge er gefið með innrennsli á u.þ.b. 60 mínútum í gegnum stóra nál sem hentar til gjafar á rauðum blóðkornum. Þetta útlæga gjafakerfi er almennt notað í klínísku starfi við gjöf á blóðhlutum. **Notið ekki frumusíu við innrennslisgjöfina.** Nota skal allt innihald innrennslispokans.
- Ef stöðva þarf innrennslisgjöf á Provenge skal ekki hefja hana að nýju ef innrennslispokinn hefur verið lengur en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

Eftir innrennslisgjöfina

- Þegar innrennslisgjöfinni lýkur skal að fjarlægja auðkennismiða sjúklingsins á innrennslispokanum og festa hann við sjúkraskrá sjúklingsins.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Sími: (0)20 7554 2222
Bréfasími: (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/867/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA
OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan sex mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Provence í hverju aðildarríki, skal markaðsleyfishafinn sammælast við innlenda lögbæra yfirvaldið um innihald og snið fræðsluefnisins. Markaðsleyfishafinn skal einnig

sammælast við innlenda lögbæra yfirvaldið um þær kröfur sem gilda skulu um fyrirfram úttektir á blóðskiljunarstöðvum og þjálfunarnámskeiðum í notkun Provenge fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn, sem vænta má að ávísi eða noti Provenge, hafi eftirfarandi efni í höndunum:

1. Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
2. Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
3. Provenge meðferðargátlista
4. Leiðbeiningar um meðhöndlun blóðskiljunarholleggja
5. Fræðsluefni fyrir sjúklinga
6. Öryggiskort sjúklings til þess að skrá áætlaðar dagsetningar fyrir hvítfrumnasafnanir og innrennslisgjafir

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk mun innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Eyðublað til staðfestingar á lokinni þjálfun eins og sammælst hefur verið um við innlenda lögbæra yfirvaldið
- Val á sjúklingum til meðferðar með Provenge
- Sérstakar kröfur varðandi meðferð og gjöf á Provenge
- Auðkenniskeðjukröfur
- Nauðsyn þess að sjá sjúklingum fyrir fræðsluefni og útskýringar á notkun öryggiskorts sjúklingsins
- Tilvist Evrópusambandskrár yfir sjúklinga sem fengið hafa meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð og hvernig skuli skrá sjúklinga í hana.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga og/eða umönnunaraðila sem útskýrir:

- Ferlið við hvítfrumnasöfnunina
- Provenge meðferðarferlið
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að koma á fót og viðhalda eftirlitsskráningu innan Evrópusambandsins yfir karlmenn með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar andhormónameðferð (mCRPC) í því skyni að leggja mat á heildarlifun, hættuna á heilablóðfalli eða hjartadrepi eftir meðferð með Provenge ásamt öðrum tilgreindum eða hugsanlegum áhættuþáttum (athugunarrannsókn P13-1)	Skil á rannsóknarlýsingu með fyrstu reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni (PSUR) Bráðabirgðaniðurstöður lagðar fram með hverri PSUR Lokarannsóknarskýrsla fyrir 31. desember 2018
Að afla gagna frá bandarísku eftirlitsskráningunni (PROCEED, rannsókn P10-3)	Bráðabirgðaniðurstöður lagðar fram með hverri PSUR Lokarannsóknarskýrsla fyrir 30. september 2016
Að leggja fram niðurstöður úr rannsókn P-11, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn sem leggur mat á Provenge í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein án meinvarpa, þar sem hækkun á PSA kemur fram í kjölfar róttæks blöðruhálskirtilsnáms.	Lokarannsóknarskýrsla fyrir 31. desember 2020
Að framkvæma rannsókn P12-1 til að leggja mat á	Skil á aðferðarlýsingu rannsóknar innan 1

einkennandi forspárgildi jákvæðrar myndgreiningar á fjarlægum meinvörpum hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar andhormónameðferð. Rannsóknin skal gefa yfirlit yfir einkenni sjúklinga við grunnlínu, þ.á.m. PSA og tvöföldunartíma PSA, fjölda sjúklinga sem fá meinvörp og virknibreytur eftir síðari meðferðir, þ.á.m. versnun á PSA, PSA lifun án versunar, tíma fram að næstu línumeðferð og heildarlifun.

mánaðar frá leyfisveitingu
Árleg uppfærsla á niðurstöðum
rannsóknarinnar
Lokarannsóknarskýrsla fyrir 31. desember
2019

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

EINANGRAÐ PÓLYÚRETAN ÍLÁT

1. HEITI LYFS

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ frumur/250 ml innrennslislyf, ördreifa.

Samgena, einkjarna frumur í útæðablóði virkjaðar með PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur samgena einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF (PAP-tengdum örvunarþætti fyrir kornfrumu- og stórátfrumuþyrpingu) og inniheldur að lágmarki 50 x 10⁶ samgena CD54⁺ frumur.

3. HJÁLPAFENI

Natríumklóríð

Natríumlaktat

Kalíumklóríð

Kalsíumklóríð

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Blandið varlega og leysið aftur upp innihald pokans.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innrennslis í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

Fjarlægjið ekki einangraða lokið og opnið ekki einangrunarílátið fyrr en eftirfarandi hefur átt sér stað:

- Ráðstöfunareyðublaðið sem staðfestir að lyfið hefur verið SAMÞYKKT, hefur borist
- Sjúklingurinn er mættur og tilbúinn til að fá innrennslisgjöf

Hefjið ekki innrennslisgjöf ef lyfið er útrunnið, eftir 3 klukkustundir við stofuhita (25°C) eða ef agnir/kekkir eru sýnilegir þrátt fyrir varfærna blöndun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrningardagsetning {DD mánuður ÁÁÁÁ}, fyrningartími {kk:mm}, tímabelti

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið pokann í einangraða ílátinu til þess að viðhalda réttu geymsluhitastigi (2°C-8°C) þar til innrennslisgjöf hefst.

Kælið hvorki né frystið ílátið.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/867/001

13. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot/COI {lotunúmer/auðkenniskeðja}
Eiginnafrn, upphafsstafur millinafns, kenninafn {nafn sjúklings}
Fæðingardagur {fæðingardagur sjúklings}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ frumur/250 ml innrennslislyf, ördreifa.

Samgena, einkjarna frumur í útæðablóði virkjaðar með PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur samgena einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF (PAP-tengdum örvunarþætti fyrir kornfrumu- og stórátfrumuþyrpingu) og inniheldur að lágmarki 50 x 10⁶ samgena CD54⁺ frumur

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð
Natríumlaktat
Kalíumklóríð
Kalsíumklóríð
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Blandið varlega og leysið aftur upp innihald pokans.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.
Hefjið ekki innrennslisgjöf ef lyfið er útrunnið, eftir 3 klukkustundir við stofuhita (25°C) eða ef agnir/kekkir eru sýnilegir þrátt fyrir varfærna blöndun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrningardagsetning {DD mánuður ÁÁÁÁ}, fyrningartími {kk:mm}, tímabelti

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið pokann í einangraða ílátinu til þess að viðhalda réttu geymsluhitastigi (2°C-8°C) þar til innrennslisgjöf hefst.

Kælið hvorki né frystið ílátið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot/COI {lotunúmer/auðkenniskeðja}
Eiginnaftn, upphafsstafur millinaftns, kenninaftn {nafn sjúklings}
Fæðingardagur {fæðingardagur sjúklings}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ frumur/250 ml innrennslislyf, ördreifa.

Samgena, einkjarna frumur í útæðablóði virkjaðar með PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Provenge og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Provenge
3. Hvernig nota á Provenge
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Provenge
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Provenge og við hverju það er notað

Provenge er notað til þess að hafa stjórn á blöðruhálskirtilskrabbameininu. Það samanstendur af ónæmisfrumum (hluti af náttúrulegu varnarkerfi líkamans) sem fjarlægðar hafa verið úr blóði þínu (einnig kallaðar samgena ónæmisfrumur) þessum ónæmisfrumum er síðan blandað saman við mótefnisvaka (prótín sem örvar ónæmiskerfið) í sérstakri framleiðslustöð. Þegar það er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð, vinnur Provenge þannig að það kennir ónæmisfrumunum þínum að þekkja og ráðast á blöðruhálskrabbameinsfrumur.

Hjá sjúklingum þar sem krabbameinslyfjameðferð hentar ekki er Provenge er notað sem meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli sem hefur dreift sér út fyrir blöðruhálskirtilinn en ekki til lifrar, lungna eða heila, og svarar ekki lengur lyfjagjöf sem minnkar magn karlhormónsins testósteróns.

2. Áður en byrjað er að nota Provenge

Ekki má nota Provenge:

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir Provenge eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækninn vita ef þú ert með einhverja þá sjúkdóma sem taldir eru upp hér að neðan, þar sem hafa þarf nákvæmt eftirlit með þér við og eftir innrennslisgjöfina:

- Sýking sem hefur áhrif á allan líkamann (t.d. sýklasótt sem kemur fram sem hár hiti, aukinn hjartsláttur eða öndun)
- Saga um heilablóðfall
- Hjartasjúkdómur, þ.á.m. stíflaðar æðar sem geta leitt til hjartaáfalls.
- Þú ert ónæmisbældur (dregið hefur úr getu ónæmiskerfisins til þess að berjast gegn sýkingum) eða tekur ónæmisbælandi lyf (t.d. þau sem notuð eru til að meðhöndla eða koma

í veg fyrir höfnun líffæra og ákveðin lyf, sem notuð eru til þess að meðhöndla iktsýki, MS, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu).

- Þú ert á stýrðu natríum/kalíum mataræði eða ert með skerta nýrnastarfsemi.

Læknirinn þinn getur ákveðið að Provenge henti ekki fyrir þig af völdum eins eða fleiri af þessum sjúkdómum.

Á fyrsta degi innrennslisgjafarinnar getur Provenge valdið viðbrögðum sem tengjast innrennslisgjöfinni, s.s.:

- háum hita, kuldahrolli, öndunarerfiðleikum
- ógleði eða uppköstum
- þreytu
- auknum hjartslætti, háum blóðþrýstingi, lágum blóðþrýstingi, yfirliði.

Til þess að draga úr þessum viðbrögðum getur læknirinn þinn lagt til að þú takir parasetamól og andhistamín lyf um 30 mínútum áður en Provengemeðferð þín hefst.

Ef þú færð **alvarleg viðbrögð** við innrennslisgjöfina getur læknirinn annaðhvort ákveðið að hægja á innrennslisgjöfinni eða stöðva hana. Einnig getur verið að þér verði gefin önnur lyf ef þörf er á. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þér líður ekki vel við innrennslisgjöfina.

Provenge er framleitt sérstaklega fyrir þig með því að nota þitt eigið blóð og má ekki nota það handa neinum öðrum.

Provenge fer í gegnum nokkrar prófanir fyrir notkun til þess að staðfesta að það sé dauðhreinsað. Þar sem það þarf að gefa þér lyfið fljótlega eftir framleiðslu þess, eru endanlegar dauðhreinsunarniðurstöður fyrir Provenge ekki alltaf tiltækar áður en byrjað er að gefa þér Provenge innrennslislyfið. Ef lokaniðurstöðurnar sýna að lyfið þitt var ekki dauðhreinsað, verður lækni þínum gert viðvart og vel verður fylgst með öllum merkjum um sýkingu og þú færð meðhöndlun í samræmi við það.

Þegar ekki er hægt að gefa Provenge

Í nokkrum tilvikum kann að vera að þú getir ekki fengið áætlaða Provenge innrennslisgjöf. Það getur stafað af ýmsum ástæðum, til dæmis ef:

- vandamál er til staðar þegar blóðfrumur þínar eru teknar til framleiðslu á Provenge.
- ekki er nægilegt magn af rétttri frumugerð til þess að framleiða lyfið.
- lyfið hefur mengast.
- seinkun er á því að Provenge berist á heilbrigðisstofnunina þar sem þú ert til meðferðar.
- varan er sködduð þegar hún berst á heilbrigðisstofnunina, t.d. ef pokinn með lyfinu hefur lekið eða frumurnar hafa hlaupið í kekki sem ekki er hægt að leysa upp.

Í slíkum tilvikum, ef læknirinn þinn ákveður að meðferðinni skuli haldið áfram, mun hann ákveða tíma fyrir aðra söfnun á blóðfrumum þínum (hvítfrumnasöfnun) og framleiðsluferlið verður endurtekið (sjá upplýsingar um hvítfrumnasöfnun í kafla 3). Í klínískum rannsóknum þurfti um fjórðungur sjúklinga fleiri en 3 hvítfrumnasöfnunarmeðferðir til þess að fá 3 innrennslisgjafir af Provenge.

Börn og unglingar

Provenge skal einungis notað hjá fullorðnum karlmönnum. Ekki skal gefa það börnum eða unglingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Provenge

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Provenge er hannað til þess að örva ónæmiskerfið þitt og því kann að vera að Provenge henti ekki til meðferðar ef þú notar önnur lyf sem gætu haft áhrif á getu ónæmiskerfis þíns til þess að svara Provenge, t.d. ónæmisbælandi lyf s.s. þau sem notuð eru til meðferðar á eða til að koma í veg fyrir höfnun á líffærum og ákveðin lyf sem notuð eru til meðferðar á iktsýki, MS, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu.

Ef þú þarft á bólusetningu að halda á meðan á meðferð með Provenge stendur, skalt þú ræða það fyrst við lækinn.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Provenge er einungis fyrir karlmenn. Áhrif Provenge á frjósemi karla eru óþekkt.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir þreytu, fallið í yfirlið eða sundlað eða fengið höfuðverk eða kuldaþroll eftir að þú hefur fengið Provenge innrennslislyf. Ef slíkt gerist skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar fyrir en þér líður betur.

Provenge inniheldur natríum og kalíum

Lyfið inniheldur:

- u.þ.b. 800 mg af natríum í hverjum innrennslisskammti. Hafa skal það til hliðsjónar hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma eða hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði.
- u.þ.b. 45 mg af kalíum í hverjum innrennslisskammti. Hafa skal það til hliðsjónar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða á kalíumskertu mataræði.

3. Hvernig nota á Provenge

Einungis læknir eða hjúkrunarfræðingur sem hlotið hefur þjálfun í notkun lyfsins, má gefa Provenge. Hagnýtar upplýsingar fyrir lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um meðhöndlun og gjöf á Provenge má finna í lok þessa fylgiseðils.

Þar sem Provenge er gert úr þínum eigin blóðfrumum, verður frumum þínum safnað u.þ.b. þremur dögum fyrir hverja áætlaða innrennslisgjöf. Þetta ferli mun taka 3 til 4 klukkustundir (sjá kaflann „Skref fyrir Provenge meðferð“ hér á eftir). Blóð þitt verður prófað áður en því er safnað (sjá kaflann „Rannsóknir“ hér á eftir).

Skref fyrir Provenge meðferð

1. Fyrri skrefið í Provenge meðferðinni er að safna blóðfrumum hjá þér til þess að framleiða persónulegt Provenge innrennslislyf fyrir þig. Þar fer fram með aðferð sem kallast **hvítfrumnasöfnun (leukapheresis)**, sem er ferli sem felur í sér að hvítar blóðfrumur eru fjarlægðar úr blóði þínu, venjulega í gegnum bláæðar í handlegg. Vél er notuð til þess að taka blóð úr einum handlegg, fjarlægja hvítu blóðfrumurnar og skila afgangnum af blóðinu aftur í líkama þinn, venjulega í hinn handlegginn. Þetta ferli tekur venjulega 3-4 klukkustundir. Þú þarft að undirgangast þetta ferli a.m.k. 3 sinnum u.þ.b. 3 dögum fyrir hverja af þremur Provenge innrennslismeðferðunum þínum.
2. Síðara skrefið er að senda blóðfrumurnar sem safnað hefur verið, til sérstakrar framleiðslustöðvar þar sem þeim er blandað við mótefnavaka til að gera þær tilbúnar fyrir innrennslisgjöfina þína.

Rannsóknir

Fyrir eða á þeim degi sem blóðfrumum þínum er safnað saman, er tekið úr þér blóðsýni fyrir heildartalningu blóðkorna (CBC rannsókn). Þessi rannsókn ákvarðar hvort þú hafir nægilega margar blóðfrumur til þess að hvítfrumnasöfnunin geti verið framkvæmd með öruggum hætti. Til viðbótar verður leitað að tilteknum veirum í blóðinu þínu (t.d. HIV-1, HIV-2, lifrabólgu B og lifrabólgu C). Þessi rannsókn er áskilin samkvæmt lögum og er gerð til þess að tryggja að heilbrigðisstarfsfólkið sem tekur þátt í meðferð þinni, geti meðhöndlað blóðfrumurnar þínar með öruggum hætti. Einnig kann að vera að gera þurfi frekari CBC rannsóknir á þér á meðan á meðferð þinni stendur í samræmi

við gildandi reglur á viðkomandi stað eða í landinu þar sem meðferðin fer fram. Ef þú þarfnast frekari upplýsinga um rannsóknir á blóði þínu skaltu spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing.

Hvernig Provenge er gefið og tímalengd meðferðar

Læknirinn gæti ráðlagt þér að taka parasetamól og andhistamín lyf um 30 mínútum áður en innrennslismeðferðin hefst til þess að draga úr hugsanlegum viðbrögðum af völdum Provenge.

Provenge meðferðin þín er gefin með dreypi (innrennsli) í eina af bláæðum þínum (gjöf í bláæð).

Þú munt fá samtals 3 innrennslisgjafir af Provenge á u.þ.b. 2 vikna fresti.

Fyrsta innrennslisgjöf Provenge fer fram u.þ.b. 3 dögum eftir frumusöfnunina og varir í u.þ.b. 1 klukkustund (sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Fylgst verður með þér fyrir og á meðan á innrennslisgjöfinni stendur. Ef stöðva þarf innrennslisgjöf Provenge af einhverjum ástæðum, getur læknirinn ekki hafið innrennslisgjöfina að nýju ef lyfið hefur verið við stofuhita lengur en 3 klukkustundir.

Þegar innrennslisgjöfinni er lokið verður þú skoðaður og hafður undir eftirliti í a.m.k. 30 – 60 mínútur, en eftir það mátt þú fara heim.

Meðferð þín samanstendur af a.m.k. 6 heimsóknum á meðferðarstöð frumusöfnunarinnar og/eða heilbrigðisstofnun. Þú gætir þurft að fara í eina eða fleiri heimsóknir til viðbótar fyrir blóðrannsóknir áður en hvítfrumnasöfnunarferlið hefst (það fer eftir venjum á þeirri heilbrigðisstofnun þar sem þú ert til meðferðar), eða þá að blóð þitt verður rannsakað þegar þú ert í hvítfrumnasöfnuninni:

1. heimsókn – blóðfrumusöfnun (hvítfrumnasöfnun)
2. heimsókn – Provenge innrennslisgjöf
3. heimsókn – blóðfrumusöfnun (hvítfrumnasöfnun)
4. heimsókn – Provenge innrennslisgjöf
5. heimsókn – blóðfrumusöfnun (hvítfrumnasöfnun)
6. heimsókn – Provenge innrennslisgjöf

Læknirinn þinn lætur þig fá áætlun um frumusöfnunina og tíma fyrir innrennslisgjafirnar. Þessu verður bætt við á öryggiskortið sem þú skalt hafa með þér í hvert skipti.

Misst af meðferð

Það er mjög mikilvægt að þú komir tímanlega í allar meðferðir. Ef þú missir af meðferð og getur ekki fengið Provenge innrennslisgjöfina þína, verður hún ónothæf. Læknirinn mun vinna með þér að því að ákveða nýja tíma fyrir frumusöfnun og innrennslisgjöf.

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun lyfsins skaltu spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðing.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkunum er lýst að neðan:

Aukaverkanir sem tengjast innrennslisgjöfinni

Á meðan eða innan 24 klst. frá innrennslisgjöfinni getur þú fundið fyrir mjög algengum aukaverkunum, s.s. kuldaþrolli, hita, þreytu, máttleysi, höfuðverk, ógleði, uppköstum, vöðvaverkjum og svima. Algeng einkenni eru m.a. yfirlið, blámi á húð, vörum og/eða naglaböndum vegna lágs súrefnisstigs í blóði, önghljóð við öndun, hár eða lágur blóðþrýstingur og öndunarerfiðleikar.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð einhver þessara einkenna því það gæti þurft að hægja á eða stöðva innrennslisgjöfina. Einnig getur verið að þér verði gefin önnur lyf ef þörf er á.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum **nokkrum dögum eftir** innrennslisgjöf, **hafðu strax samband við lækni:**

- mæði, öngljóð við öndun, svimi, útbrot eða hiti.

Sýking

Láttu lækinn vita eftir Provenge meðferðina ef þú færð einhver einkenni sýkingar, t.d. sótthita eða hita yfir 38°C, kuldahroll, hraðan hjartslátt, hraða öndun, svima þegar staðið er upp, rugl eða ógleði/uppköst.

Heilablóðfall

Hafðu strax samband við lækni ef þú tapar skyndilega sjón á öðru auga, átt í erfiðleikum með tal, finnur fyrir dofa og/eða máttleysi öðrum megin í líkamanum þar sem þetta geta verið merki um heilablóðfall.

Hjartaáfall

Hafðu strax samband við lækni ef þú finnur fyrir verk í brjósti, verk í vinstri handlegg og/eða mæði þar sem þetta geta verið merki um hjartaáfall.

Aðrar aukaverkanir Provenge eru meðal annars:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- verkir
- óþægindi eða verkir í liðum (liðverkir)
- náladofi, doði eða óeðlileg tilfinning (náladofi) í kring um varir, í munni eða á handleggjum og/eða fótleggjum við hvítfrumnasöfnunina.
- vöðvakrampar, verkur fyrir brjósti og lágur blóðþrýstingur við hvítfrumnasöfnunina (af völdum lyfs (sitrats) sem notað er til að hindra blóðstorknun)
- blóðleysi (fækkun á rauðum blóðkornum) vegna hvítfrumnasöfnunarinnar

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- flensulík veikindi
- kviðverkir
- skjálfti
- útbrot, meðal annars upphleypt kláðaútbrot (ofsakláði) eða kláði
- aukin svitamyndun
- bakteríur í blóði (blóðsýking)
- minnkað snertiskyn
- samfall á einu af beinunum í hryggnum (þrýstingur á mænu)
- óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- heilablóðfall
- tímabundin einkenni heilablóðfalls
- blóð í þvagi
- óþægindi fyrir brjósti
- fækkun blóðflagna í blóði vegna hvítfrumnasöfnunarinnar

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- alvarleg sýking í blóði (sýklasótt)
- alvarleg sýking í blóði af völdum mengaðs holleggs (holleggssýklasótt)
- sýking af völdum mengaðs holleggs (sýking tengd hollegg)
- húðsýking á svæðinu þar sem innrennslislyfið var gefið
- hjartaáfall
- einkenni hjartaáfalls
- aukning á einni tegund hvítra blóðkorna sem kallast eósínfíklar
- viðbrögð á innrennslisstað (viðbrögð á húðsvæðinu þar sem innrennslislyfið var gefið)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Provenge

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á einangraða ílátinu og innrennslisgjafarpokanum.

Geymið pokann í ílátinu til þess að viðhalda réttu geymsluhitastigi (2°C-8°C) þar til innrennslisgjöf hefst. Kælið hvorki né frystið ílátið.

Eftir að lyfið hefur verið tekið úr einangraða ílátinu skal nota það strax. Ef það er ekki notað strax skal ekki geyma lyfið lengur en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir þar sem lyfið er gefið af hæfum lækni eða hjúkrunarfræðingi, þá eru þau ábyrg fyrir réttri förgun vörunnar. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Provenge inniheldur

Virka innihaldsefnið eru samgena, einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF (PAP-tengdum örvunarþætti fyrir kornfrumu- og stórátfrumuþyrpingu), m.a. að lágmarki 50×10^6 samgena CD54⁺ frumur.

Önnur innihaldsefni eru natríum klóríð, natríum laktat, kálfum klóríð og kalsíum klóríð.

Lýsing á útliti Provenge og pakkningastærðir

Provenge er örlítið skýjuð ördreifa, rjómalit eða bleik á lit og kemur í plastpoka með 3 úrtaksopum.

Hver Provenge poki inniheldur eina einstaklingsbundna innrennslismeðferð og verða umbúðirnar einungis opnaðar þegar þú ert tilbúinn til þess að hefja meðferðina. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu staðfesta að upplýsingarnar um þig (nafn og fæðingardagur) séu þær sömu og upplýsingarnar á Provenge umbúðunum.

Markaðsleyfishafi

Dendreon UK Limited.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Bretland
Sími: (0)20 7554 2222
Bréfasími: (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

Framleiðandi

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hagnýtar upplýsingar fyrir lækna eða heilbrigðisstarfsmenn um meðhöndlun og gjöf á Provenge innrennslislyfi, ördreiflu

Provenge skal aðeins gefa undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini og við aðstæður þar sem tryggt er að endurlífgunarbúnaður sé til staðar.

Mikilvægt er að þú lesir allt innihald þessa ferlis áður en Provenge er gefið.

Skammtar og meðferð

Einn poki inniheldur samgena, einkjarna frumur í útæðablóði, virkjaðar með PAP-GM-CSF, þ.á.m. að lágmarki 50×10^6 samgena CD54⁺ frumur.

Mælt er með að gefa 3 skammta á u.þ.b. 2 vikna fresti. Fyrir gjöf hvers skammts af Provenge er framkvæmd stöðluð hvítfrumnasöfnun u.þ.b. 3 dögum fyrir áætlaða dagsetningu innrennslisgjafarinnar. Fyrir fyrstu hvítfrumnasöfnunina skal framkvæma heildartalningu blóðkorna (CBC) sem skal vera innan þeirra marka sem viðkomandi heilbrigðisstofnun samþykkir. Aðrar blóðrannsóknir má framkvæma í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað .

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Fyrir meðhöndlun eða gjöf á Provenge

- Provenge er flutt beint á heilbrigðisstofnunina þar sem innrennslisgjöfin fer fram. Innrennslisgjafarpokanum er komið fyrir í einangruðu pólýúretaníláti og pakkað í flutningsumbúðir. Einangraða ílátið og hlaupakkarnir inni í því eru hannaðir til þess að viðhalda viðeigandi hitastigi fyrir flutning og geymslu á Provenge þar til innrennslisgjöf hefst. Geislið ekki.
- Opna skal ytri flutningsumbúðir til þess að sannreyna lyfið og einstaklingsbundnar merkingar sjúklingsins sem finna má ofan á einangraða ílátinu. Fjarlægið ekki einangrandi ílátið úr flutningsumbúðunum eða opnið lok einangrandi ílátsins fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennslisgjöf.
- Provenge er framleitt úr blóði viðkomandi sjúklings og er ekki prófað fyrir smitefnum. Hvítfrumnasöfnunarefni sjúklingsins er prófað fyrir smitefnum í samræmi við gildandi reglur. Hins vegar, þar sem Provenge er samgena lyf, útilokar jákvætt próf ekki framleiðslu lyfsins. Af þeim sökum getur Provenge haft í för með sér hættu á veirusmiti (HIV 1 og 2, lifrabólgu B og C) fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla lyfið. Af þeim sökum ættu heilbrigðisstarfsmenn að beita nauðsynlegum varúðarráðstöfunum þegar hvítfrumnasöfnunarefnið eða Provenge er meðhöndlað.

Undirbúningur innrennslisgjafar

- Gætið þess að tryggja smitgát við undirbúning innrennslisgjafarinnar.

Hvað skal kanna fyrir innrennslisgjöf

- Tryggja skal að tilkynningin um ráðstöfun lokaafurðar með auðkenni sjúklingsins, fyrningardagsetningu og tíma og ráðstöfunarstöðunni (samþykki fyrir innrennslisgjöf eða höfnun), hafi borist frá markaðsleyfishafanum.
- Tryggja skal að auðkenni sjúklingsins samræmist hinum sértæku grunnupplýsingum á Provenge pokanum og tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar.
- Þegar sjúklingurinn er undirbúinn fyrir innrennslisgjöf og hin SAMÞYKKTA tilkynning um ráðstöfun lokaafurðar hefur borist, skal fjarlægja Provenge pokann úr einangraða ílátinu og skoða hann m.t.t. leka, utanaðkomandi skaða, aðskotahluta og kekkja/köggla.
- Innihald pokans er örlítið skýjað og rjómalitt eða bleikt á lit. Blandið varlega og leysið aftur upp innihald pokans og kannið hvort kekkir finnast. Litlir kekkir af frumefni ættu að leysast upp við varfærna blöndun.
- Ef Provenge pokinn lekur, er skaddaður eða ef agnirnar eða kekkirnir leysast ekki upp við varfærna blöndun, **má ekki nota** lyfið.

Gjöf

- Innrennslisgjöf þarf að hefjast fyrir fyrningardaginn og tímann sem kemur fram á tilkynningunni um ráðstöfun lokaafurðar og merkimiðum pokans. **Hefjið ekki gjöf á útrunnu Provenge.**
- Einungis ætti að nota eitt af úrtaksopunum 2 fyrir odda og ætti ekki að opna það fyrr en gjöf hefst til þess að forðast mengun.
- Provenge er gefið með innrennsli á u.þ.b. 60 mínútum í gegnum stóra nál sem hentar til gjafar á rauðum blóðkornum. Þetta útlæga gjafakerfi er almennt notað í klínísku starfi við gjöf á blóðhlutum. **Notið ekki frumusíu við innrennslisgjöfina.** Nota skal allt innihald innrennslispokans.
- Ef stöðva þarf innrennslisgjöf á Provenge skal ekki hefja hana að nýju ef innrennslispokinn hefur verið lengur en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

Eftir innrennslisgjöfina

- Þegar innrennslisgjöfinni lýkur skal fjarlægja auðkennismiða sjúklingsins á innrennslispokanum og festa hann við sjúkraskrá sjúklingsins.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

MIKILVÆGT – gefið ekki Provenge ef

- Þú hefur ekki móttengi tilkynninguna um ráðstöfun lokaafurðar.
- Tilkynningin um ráðstöfun lokaafurðar er merkt HAFNAÐ.
- Fyrningardagsetningin og tíminn er liðinn.
- Sértæku grunnupplýsingarnar um sjúklinginn á innrennslispokanum samræmast ekki viðkomandi sjúklingi.
- Varan er á einhvern hátt skemmd (innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða agnir/kekkir eru í pokanum eftir varfærna blöndun).

Geymslutími og sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu:

Provenge hefur 18 klukkustunda geymsluþol í einangraða ílátinu sem lyfið kemur í til heilbrigðisstofnunarinnar þar sem innrennslisgjöfin fer fram. Geymið pokann í einangraða ílátinu til þess að viðhalda réttu geymsluhitastigi (2°C-8°C) þar til innrennslisgjöf hefst. Kælið hvorki né frystið ílátið.

Eftir að varan hefur verið tekin úr einangraða ílátinu skal nota Provenge strax. Ef það er ekki notað strax má geymslutíminn ekki að vera meira en 3 klukkustundir við stofuhita (25°C).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.