

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà di identificare rapidamente nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari si richiede di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Provenge 50 x 10⁶ cellule CD54⁺/250 ml dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Una sacca di Provenge contiene cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (fosfatasi acida prostatica-fattore stimolante le colonie di granulociti macrofagi) incluso un minimo di 50 x 10⁶ cellule autologhe CD54⁺.

La composizione cellulare e il numero di cellule di ogni dose di Provenge varieranno in base alla leucoferesi del paziente. Oltre alle cellule che presentano l'antigene (APC), il prodotto finale quindi contiene cellule T, cellule B, cellule natural killer (NK) e altre cellule.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene circa 800 mg di sodio e 45 mg di potassio a infusione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

La dispersione è leggermente torbida, di colore fra il crema e il rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Provenge è indicato per il trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Provenge deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del carcinoma della prostata, in un ambiente in cui sia garantita la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione.

Posologia

Una dose di Provenge contiene un minimo di 50 x 10⁶ cellule autologhe CD54⁺ attivate con PAP-GM-CSF, in sospensione in 250 ml di iniezione di Ringer lattato, in una sacca poliolefinica sigillata, specifica per il paziente.

Il ciclo di trattamento raccomandato è costituito da 3 dosi a intervalli di circa 2 settimane. Ogni dose di Provenge è preceduta da una procedura standard di leucoferesi circa 3 giorni prima della data di infusione programmata. Prima di avviare la prima procedura di leucoferesi è necessario effettuare un esame emocromocitometrico completo (CBC) il cui esito deve essere compreso negli intervalli considerati accettabili dalla struttura locale. Possono essere effettuati ulteriori esami CBC in conformità ai requisiti locali.

Se, per qualsiasi ragione, il paziente non è in grado di ricevere un'infusione di Provenge programmata, il paziente dovrà essere sottoposto a un'ulteriore procedura di leucoferesi se il ciclo di trattamento deve essere continuato. I pazienti devono essere informati di questa possibilità prima di iniziare il trattamento. Negli studi clinici controllati, per il 25,4% dei pazienti trattati con Provenge sono state necessarie più di 3 procedure di leucoferesi per la somministrazione di 3 infusioni. Nell'esperienza post-marketing su oltre 5000 pazienti trattati tale incidenza è approssimativamente pari al 19% (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici controllati, il range dell'intervallo di dosaggio era di 1 – 15 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Premedicazione

Negli studi clinici sono state frequentemente osservate reazioni acute all'infusione quali brividi, affaticamento, febbre, nausea e dolori articolari. Per attenuare tali reazioni, negli studi clinici prima dell'infusione è stata somministrata una premedicazione costituita da paracetamolo e un antistaminico.

Per ridurre al minimo le potenziali reazioni acute all'infusione quali brividi e/o febbre si raccomanda la premedicazione per via orale con paracetamolo e un antistaminico circa 30 minuti prima della somministrazione di Provenge. Le dosi di paracetamolo e antistaminico somministrate devono essere in linea con la pratica locale.

Se si usa una premedicazione si deve tener conto dello stato del paziente e delle possibili controindicazioni/interazioni.

Aggiustamenti posologici

Nel caso di una reazione acuta all'infusione è possibile interrompere o rallentare l'infusione a seconda della gravità della reazione. In base alle necessità deve essere somministrata una terapia medica adeguata che potrebbe includere paracetamolo, bloccanti H1 e/o H2 per via endovenosa e petidina a basso dosaggio per via endovenosa.

Negli studi clinici controllati per il 23,8% dei pazienti trattati con Provenge è stata necessaria la somministrazione di oppioidi (una singola dose di petidina) il giorno dell'infusione per contrastare le reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Se è necessario interrompere l'infusione di Provenge, non è possibile riprenderla se la sacca di infusione è stata tenuta a temperatura ambiente (25°C) per più di 3 ore (vedere paragrafo 6.3).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nella popolazione anziana.

Pazienti con compromissione epatica

Provenge non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione relativa alla dose per questi pazienti.

Pazienti con compromissione renale e/o iperpotassiemia e/o in regime dietetico a contenuto controllato di potassio

Provenge non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale. Nel caso di pazienti con compromissione renale e/o in regime dietetico a contenuto controllato di potassio si deve tenere in

considerazione il tenore di potassio di ciascuna infusione. Prima della somministrazione di Provenge è necessario correggere l'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Provenge nella popolazione pediatrica in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Provenge è indicato esclusivamente per uso autologo mediante infusione endovenosa.

Provenge deve essere infuso per via endovenosa per circa 60 minuti. Deve essere infuso tutto il contenuto della sacca. Non utilizzare filtri cellulari. Devono essere rilevati i segni vitali almeno 30 minuti prima e 30 minuti dopo ogni infusione. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 30 minuti dopo ogni infusione. I pazienti affetti da patologia cardiovascolare e i pazienti a rischio di ischemia cardiaca devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo ogni infusione con rilevazione dei segni vitali a 30 e 60 minuti dall'infusione.

Se è necessario interrompere l'infusione di Provenge, non è possibile riprenderla se la sacca di infusione è stata tenuta a temperatura ambiente (25°C) per più di 3 ore.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Provenge non è testato per identificare malattie infettive trasmissibili, quindi può comportare il rischio di trasmissione di malattie infettive agli operatori sanitari che manipolano il prodotto. Per manipolare Provenge devono essere adottate adeguate precauzioni (vedere paragrafo 4.4).

È necessario assicurarsi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale APPROVATO e che il prodotto non sia scaduto (vedere paragrafo 6.6).

Prima dell'infusione è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca di Provenge e sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale.

La sacca deve essere rimossa dal contenitore isolante in e ispezionata per verificare la presenza di perdite, danni esterni, corpi estranei o blocchi/grumi.

Il contenuto della sacca è leggermente torbido, di colore fra il crema e il rosa. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per ricreare la sospensione, ispezionandolo per verificare la presenza di particelle, blocchi o grumi. Deve essere possibile disperdere eventuali piccoli blocchi di materiale cellulare miscelando manualmente con delicatezza il contenuto.

Non somministrare se la sacca presenta perdite durante la manipolazione o se le particelle o i blocchi permangono nella sacca.

Per le istruzioni complete sulla preparazione e la manipolazione di Provenge, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Provenge è indicato esclusivamente per uso autologo e non deve essere somministrato in alcun caso ad altri pazienti. Prima dell'infusione è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca di Provenge e sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale (vedere paragrafo 4.2 e 6.6).

Reazioni acute all'infusione

In pazienti trattati con Provenge sono state osservate reazioni acute all'infusione. Le reazioni acute all'infusione (riscontrate entro 1 giorno dall'infusione) comprendevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, febbre, brividi, eventi respiratori (dispnea, ipossia e broncospasmo), nausea, vomito, affaticamento, ipertensione e tachicardia. In caso di reazione acuta all'infusione è possibile diminuire la velocità di infusione o interrompere l'infusione a seconda della gravità della reazione.

Somministrare una terapia medica adeguata in base alle necessità.

Negli studi clinici controllati per il 23,8% dei pazienti trattati con Provenge è stata necessaria la somministrazione di oppioidi (una singola dose di petidina) il giorno dell'infusione per contrastare le reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

I pazienti affetti da disturbi cardiaci o polmonari devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

Infezione

I pazienti con esami sierologici positivi per infezioni da virus dell'immunodeficienza acquisita umana [HIV] 1 e 2, virus umano T linfotropico di tipo [HTLV] 1 e virus dell'epatite B e C sono stati esclusi dagli studi clinici controllati. Non sono disponibili dati per questi pazienti.

La somministrazione di Provenge deve essere posticipata nei pazienti con infezione sistemica attiva fino alla risoluzione della stessa. In pazienti trattati con Provenge sono state osservate infezioni gravi, compresa sepsi, alcune delle quali correlate all'uso di cateteri venosi centrali (CVC). Per ridurre il rischio di infezioni correlate al catetere, i CVC devono essere presi in considerazione solo per i pazienti con accesso venoso periferico difficoltoso. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni e sintomi di infezione.

Eventi embolici e trombotici

Provenge deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di disturbi embolici e trombotici.

Malattia cerebrovascolare

Negli studi clinici controllati sono stati osservati eventi cerebrovascolari (ictus emorragici e ischemici) nel 3,5% dei pazienti del gruppo trattato con Provenge, contro il 2,6% dei pazienti del gruppo di controllo. La significatività clinica è incerta.

Disturbi cardiovascolari

Negli studi clinici controllati sono stati osservati infarti miocardici nello 0,8% dei pazienti del gruppo trattato con Provenge, contro lo 0,3% dei pazienti del gruppo di controllo. La significatività clinica è incerta.

Pazienti immunocompromessi

Provenge deve essere utilizzato con cautela nei pazienti immunocompromessi in generale, compresi i pazienti che assumono terapie con immunosoppressori sistemici, dopo aver attentamente considerato il potenziale rischio-beneficio su base individuale. Non sono disponibili dati per questi pazienti.

Test microbiologici

Il rilascio di Provenge per l'infusione si basa sui risultati di diverse analisi della carica microbica e prove di sterilità: determinazione della contaminazione microbica mediante colorazione di Gram, contenuto di endotossine, sterilità durante il processo con incubazione di 2 giorni per determinare l'assenza di crescita microbica. Il test finale di sterilità (incubazione di 7 giorni) non sarà disponibile al momento dell'infusione. Se i risultati di sterilità per la contaminazione microbica risultano positivi dopo l'approvazione dell'infusione di Provenge, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne darà comunicazione al medico e potrebbe chiedere al medico ulteriori informazioni al fine di determinare la fonte di contaminazione. Il medico dovrà monitorare e/o trattare il paziente in modo adeguato.

Precauzioni di manipolazione per il controllo delle malattie infettive

Provenge viene ricavato dal sangue umano del paziente specifico e non è testato per identificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili. Il materiale di leucoaferesi del paziente è testato per verificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili in conformità con i requisiti applicabili in ciascun Stato membro. Tuttavia, poiché Provenge è un prodotto autologo, un test positivo non preclude la fabbricazione del prodotto. Pertanto, il materiale di leucoaferesi del paziente e Provenge possono comportare il rischio di trasmettere virus infettivi ([HIV] 1 e 2, epatite B e C) agli operatori sanitari che manipolano il prodotto. Gli operatori sanitari devono pertanto adottare precauzioni adeguate nel manipolare materiale di leucoaferesi o Provenge.

Esiste inoltre un minimo rischio/possibilità di trasmettere virus infettivi a un paziente se non è il destinatario voluto del prodotto. È importante quindi seguire scrupolosamente le procedure per la manipolazione e la somministrazione del prodotto (vedere paragrafo 6.6). Al termine di ogni infusione di Provenge si raccomanda fortemente di rimuovere dalla sacca di infusione l'etichetta specifica del paziente indicante il nome del paziente, il nome del prodotto e il numero di lotto della catena di identificazione (COI) e di attaccarla alla cartella del paziente al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

Casi in cui non è possibile somministrare Provenge

In alcuni casi potrebbe non essere possibile somministrare un'infusione programmata di Provenge, a causa ad esempio del mancato rispetto dei criteri di rilascio durante la produzione, del superamento della data di scadenza o dell'impossibilità del paziente di rispettare la tempistica prevista. In tali casi potrebbe essere necessario sottoporre il paziente a un'ulteriore procedura di leucoaferesi per continuare il trattamento. Si raccomanda di rispettare un intervallo minimo tra le procedure di leucoaferesi di almeno 2 settimane. Negli studi clinici controllati, per il 25,4% dei pazienti trattati con Provenge sono state necessarie più di 3 procedure di leucoaferesi per la somministrazione di 3 infusioni. Nell'esperienza post-marketing su oltre 5000 pazienti trattati tale incidenza è approssimativamente pari al 19% (vedere paragrafo 4.2).

Immunizzazioni

Non sono stati studiati i rischi e i benefici della vaccinazione dei pazienti durante il ciclo di trattamento con Provenge. È necessario pertanto valutare con molta attenzione le vaccinazioni con vaccini inattivati o vivi attenuati durante il trattamento con Provenge.

Materiali informativi

Tutti i medici che intendono prescrivere Provenge devono esaminare il materiale informativo e firmare il modulo di verifica relativo alla formazione. I medici devono fornire al paziente i materiali informativi insieme al foglio illustrativo e alla scheda di allerta per il paziente.

Tenore di sodio e potassio

Questo medicinale contiene circa 800 mg di sodio per infusione, da tenere in considerazione in caso di pazienti in regime dietetico a contenuto controllato di sodio. Il prodotto contiene anche circa 45 mg di potassio per infusione, da tenere in considerazione in caso di pazienti con ridotta funzionalità renale o in regime dietetico a contenuto controllato di potassio.

Pazienti con compromissione renale e/o iperpotassiemia

Per i pazienti con patologie cardiovascolari e/o ridotta funzionalità renale si deve tenere in considerazione il tenore di potassio e sodio di ciascuna infusione. Prima della somministrazione di Provenge è necessario correggere l'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.2)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi sull'interazione con Provenge.

Provenge ha la funzione di stimolare il sistema immunitario. I pazienti immunocompromessi e i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica sono stati esclusi dagli studi clinici controllati. L'uso concomitante di agenti immunosoppressori (come i corticosteroidi sistemici) può

alterare l'efficacia e/o la sicurezza del prodotto. Durante il trattamento con Provenge, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di agenti immunosoppressori (come i corticosteroidi sistemici). È necessaria un'accurata valutazione del paziente per stabilire se dal punto di vista medico è opportuno interrompere la somministrazione di agenti immunosoppressori prima del trattamento con Provenge (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Provenge non è destinato alle donne.

Allattamento

L'uso di Provenge non è destinato alle donne.

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità maschile non sono noti.

Gli studi di tossicità tradizionali sullo sviluppo e la riproduzione non sono considerati rilevanti data la natura e l'uso clinico previsto di questo prodotto per la terapia cellulare autologa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Provenge altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, perché può provocare affaticamento, vertigini, sincope, brividi e cefalea. Si deve consigliare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari se presentano questi sintomi dopo l'infusione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione di sicurezza di Provenge si basa sui dati ricavati da 601 pazienti con carcinoma della prostata in quattro studi clinici randomizzati controllati (3 studi sul carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione e 1 studio sul cancro della prostata androgeno-dipendente) e sulla sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse gravi comprendono reazioni acute all'infusione, sepsi da catetere, batteriemia stafilococcica, infarto miocardico ed eventi cerebrovascolari.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono brividi, affaticamento, ipertensione, nausea, artralgia, cefalea e vomito.

Nello studio principale controllato randomizzato (D9902B, IMPACT, vedere paragrafo 5.1) il trattamento con Provenge è stato interrotto per l'1,5% dei pazienti a causa di reazioni avverse. Alcuni pazienti hanno sviluppato infezioni, compresa sepsi. In alcuni casi si sono verificate anche infezioni dovute a prodotto contaminato. Di conseguenza, un ridotto numero di questi pazienti ha dovuto interrompere il trattamento.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici e nella fase post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (impossibile da valutare in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nel post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Batteriemia
	Non comune	Sepsi da catetere Infezione correlata al catetere Infezione della sede di applicazione del catetere Sepsi
Patologie del sistema circolatorio e linfatico	Molto comune	Anemia*
	Comune	Trombocitopenia*
	Non comune	Eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Vertigini Parestesia* Parestesia orale* Cefalea
	Comune	Accidente cerebrovascolare Attacco ischemico transitorio Tremore Ipoestesia Compressione midollare Sincope
	Non comune	Infarto cerebrale
Patologie cardiache	Comune	Fibrillazione atriale
	Non comune	Infarto miocardico Ischemia miocardica
Patologie vascolari	Comune	Iperensione Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Ipossia Sibilo Dispnea
	Non comune	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito Nausea
	Comune	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea Iperidrosi Prurito Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia Mialgia
	Comune	Spasmi muscolari*
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Brividi Affaticamento Piressia Dolore Astenia
	Comune	Malattia similinfluenzale Fastidio al torace
	Non comune	Reazione nella sede di infusione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto comune	Tossicità da citrato*

* Associata principalmente alla procedura di leucoaferesi

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni acute all'infusione

Negli studi clinici controllati, il 71,2% dei pazienti del gruppo Provenge ha sviluppato una reazione acuta all'infusione. Le reazioni più comuni ($\geq 20\%$) riscontrate sono state brividi, febbre e affaticamento. Nel 95,1% dei pazienti che hanno segnalato reazioni acute all'infusione, gli eventi erano di entità lieve o moderata. Febbre e brividi si sono generalmente risolti in 2 giorni (rispettivamente 71,9% e 89,0%).

Negli studi clinici controllati sono state riscontrate reazioni acute all'infusione gravi (grado 3) nel 3,5% dei pazienti del gruppo Provenge. Le reazioni comprendevano brividi, febbre, affaticamento, astenia, dispnea, ipossia, broncospasmo, vertigini, cefalea, ipertensione, dolori muscolari, nausea e vomito. L'incidenza di reazioni gravi è stata maggiore dopo la seconda infusione (2,1% vs. 0,8% dopo la prima infusione) ed è scesa all'1,3% dopo la terza infusione. Alcuni pazienti (1,2%) del gruppo Provenge sono stati ospedalizzati entro 1 giorno dall'infusione per la gestione di reazioni acute all'infusione. Nei pazienti del gruppo Provenge non sono state segnalate reazioni acute all'infusione di grado 4 o 5.

Negli studi clinici controllati per il 23,8% dei pazienti trattati con Provenge è stata necessaria la somministrazione di oppioidi (una singola dose di petidina) il giorno dell'infusione per contrastare le reazioni all'infusione, contro il 2,4% di pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Nel contesto post-marketing sono state riportate reazioni acute all'infusione gravi con ipotensione e sincope, alcune delle quali hanno richiesto l'ospedalizzazione del paziente.

I pazienti devono essere informati della possibilità di comparsa tardiva di reazioni e sollecitati a contattare il proprio medico se si manifestano sintomi di dispnea, broncospasmo, vertigini, eruzioni cutanee o piresia.

Infezione

Negli studi clinici controllati si sono verificati casi di infezione nel 27,3% dei soggetti del gruppo Provenge e nel 27,7% dei soggetti del gruppo di controllo. Infezioni gravi si sono verificate nel 4,7% dei soggetti del gruppo Provenge e nel 4,0% dei soggetti del gruppo di controllo. Le infezioni gravi manifestatesi con maggiore frequenza del gruppo Provenge erano sepsi da catetere (0,7%), batteriemia stafilococcica (0,7%), sepsi (0,5%), sepsi stafilococcica (0,5%) e polmonite (0,5%).

Nella sorveglianza post-marketing sono state raccolte segnalazioni di infezioni gravi, tra cui infezione correlata al dispositivo, sepsi correlata al dispositivo, polmonite, sepsi, batteriemia e infezione del tratto urinario.

Reazioni avverse associate a leucoferesi

Ogni dose di Provenge richiede una procedura di leucoferesi standard da effettuare circa 3 giorni prima dell'infusione. Il citrato, utilizzato in genere come anticoagulante di elezione per la leucoferesi, può provocare ipocalcemia. Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza ≤ 1 giorno dopo una procedura di leucoferesi negli studi clinici controllati comprendono tossicità da citrato (14,6%), parestesia orale (12,0%) e parestesia (11,1%). Altre reazioni avverse comunemente riportate ≤ 1 giorno dopo una procedura di leucoferesi negli studi clinici controllati sono affaticamento (5,5%), spasmi muscolari (4,0%), brividi (3,0%), vertigini (2,8%) e anemia (2,8%). Nelle segnalazioni spontanee post-marketing sono stati riportati inoltre casi di trombocitopenia temporalmente associati alla leucoferesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette verificatesi dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione indicato in Appendice V**.

4.9 Sovradosaggio

Ogni infusione di Provenge comprende il numero massimo di cellule che possono essere prodotte da una singola procedura di leucoaferesi. Il numero di cellule presenti in Provenge non supera il numero di cellule ricavate da leucoaferesi. Non sono noti casi di sovradosaggio in seguito a un'unica infusione né dopo un ciclo completo di terapia con Provenge.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti: altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX17.

Meccanismo d'azione

Provenge è un'immunoterapia cellulare autologa progettata per indurre una risposta immunitaria mirata contro la fosfatasi acida prostatica (PAP), un antigene espresso nella maggior parte dei carcinomi prostatici. Le cellule mononucleari di sangue periferico prelevate dal paziente sono coltivate con PAP-GM-CSF, una proteina di fusione costituita da PAP collegata al fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti macrofagi (GM-CSF), un attivatore di cellule immunitarie. Nella coltura *ex vivo* con PAP-GM-CSF, le cellule APC (cellule presentanti l'antigene) attivate assorbono ed elaborano l'antigene target ricombinante producendo peptidi che sono poi presentati alle cellule T. La caratterizzazione del prodotto mostra che nel corso del trattamento vengono generate cellule T specifiche per la proteina di fusione PAP e PAP-GM-CSF, rilevate nel sangue periferico dei pazienti dopo il trattamento con Provenge.

Effetti farmacodinamici

Nell'ambito del rilascio del lotto si valuta in ogni prodotto l'attivazione delle cellule presentanti l'antigene (APC) sulla base dell'incremento dell'espressione di CD54 sulla superficie dopo la coltura con PAP-GM-CSF. CD54 è una molecola di adesione costimolatoria essenziale nella formazione della sinapsi immunologica tra una APC e una cellula T. Il grado di up-regulation di CD54 è correlato alla sopravvivenza globale negli studi clinici controllati randomizzati sul carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione condotti con Provenge. Nello studio clinico D9902B (IMPACT), in 237 pazienti dei 512 randomizzati è stato valutato lo sviluppo di risposte di immunità umorale o cellulare (proliferazione di cellule T e interferone gamma (γ IFN) ELISPOT) agli antigeni bersaglio alla basale e alle settimane 6, 14 e 26. Nel gruppo Provenge durante il periodo di follow up sono state osservate risposte anticorpali (IgM e IgG) agli antigeni PAP-GM-CSF e PAP. Risposte ELISPOT di cellule T proliferative e γ IFN a PAP e PAP-GM-CSF sono state osservate in cellule prelevate dal sangue periferico di pazienti durante il periodo di follow up nel gruppo di trattamento con Provenge ma non nel gruppo di controllo. Era riscontrabile una correlazione tra risposte cellulari o anticorpali a PAP o PAP-GM-CSF nel gruppo Provenge e miglioramento della sopravvivenza. Le reazioni anticorpali neutralizzanti a GM-CSF erano transitorie.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Provenge in pazienti con carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti sono state oggetto di tre studi simili, multicentrici, controllati, in doppio cieco, randomizzati di fase III: D9902B (IMPACT), D9901, e D9902A. I pazienti arruolati in questi studi non hanno risposto alle terapie di castrazione chirurgica o medica (p. es. agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante [LHRH] o antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine [GnRh]) e hanno avuto una malattia metastatica ai tessuti molli e/o alle ossa. I pazienti non hanno avuto bisogno di analgesici oppioidi per la gestione del dolore e la maggior parte di essi non aveva ricevuto chemioterapia in precedenza.

Dopo la randomizzazione, i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento sono stati sottoposti a una serie di 3 procedure di leucoaferesi (a intervalli di circa 2 settimane, in un range di 1-15 settimane).

Circa 3 giorni dopo ogni leucoaferesi è stata eseguita l'infusione di Provenge o del farmaco di controllo. Il farmaco di controllo era composto da cellule mononucleari di sangue periferico autologo non attivate. In base alla progressione della malattia, i pazienti sono stati trattati a discrezione del medico con altri interventi anticancro. I pazienti del gruppo di controllo potevano essere arruolati in un protocollo in aperto e ricevere una terapia cellulare autologa sperimentale prodotta a partire da cellule criopreservate nel momento della preparazione del prodotto di controllo.

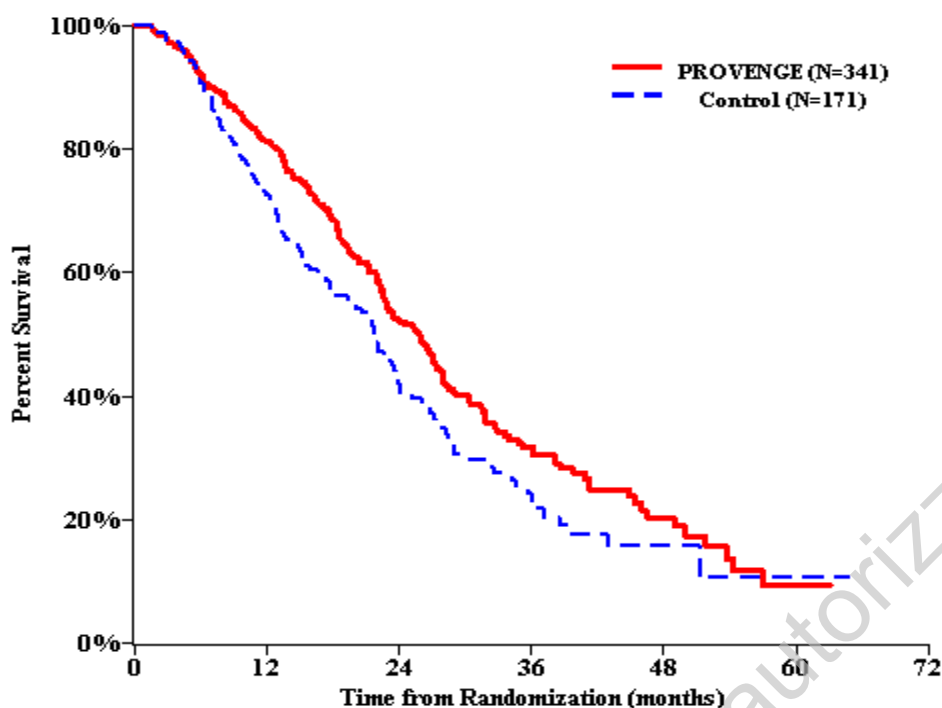
Studio IMPACT

Lo studio IMPACT è uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco condotto su pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata asintomatico o lievemente sintomatico resistente alla castrazione. I pazienti eleggibili avevano una malattia metastatica nei tessuti molli e/o ossei con evidenza presente o pregressa di progressione della malattia concomitante con castrazione chirurgica o medica, evidenziata dalla progressione dell'antigene prostatico specifico (PSA) e/o malattia ossea o dei tessuti molli, e uno stato di performance dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 o 1. I criteri di esclusione comprendevano metastasi viscerali (fegato, polmone o cervello), effusioni pleuriche maligne o asciti maligne, fratture patologiche all'osso lungo, fratture patologiche imminenti dell'osso lungo (erosione corticale sulla radiografia >50%), compressione del midollo spinale, dolore da moderato a severo correlato al carcinoma prostatico, uso di narcotici per il dolore correlato al carcinoma prostatico e trattamento con chemioterapia almeno 3 mesi prima della randomizzazione. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale. Gli endpoint secondari comprendevano il tempo alla progressione oggettiva della malattia, il tempo alla progressione clinica e il tempo di raddoppio del PSA (PSADT).

512 pazienti in totale sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere Provenge (n=341) o il farmaco di controllo (n=171). L'età mediana era 71 anni, il 90% dei pazienti erano di razza caucasica e con un'aspettativa di vita di almeno 6 mesi. Il trentacinque per cento dei pazienti era stato sottoposto a prostatectomia radicale, il 54% a radioterapia locale e l'82% a blocco androgenico combinato. Tutti i pazienti presentavano livelli basali di testosterone < 50 ng/ml. Il quarantotto per cento dei pazienti riceveva bifosfonati e il 18% era stato sottoposto in precedenza a chemioterapia, anche con docetaxel. L'ottantadue per cento dei pazienti presentava uno stato di performance ECOG pari a 0; il 75% aveva una somma di Gleason = 7; il 44% presentava una malattia ossea o dei tessuti molli; il 48% solo una malattia ossea; il 7% solo una malattia dei tessuti molli; il 43% aveva più di dieci metastasi ossee.

Un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale è stato rilevato nei pazienti trattati con Provenge, con una riduzione del 22,5% del rischio di morte rispetto al gruppo di controllo (vedere Tabella 2 e Figura 1). Il 64% dei pazienti del braccio di controllo ha cambiato braccio per ricevere un'immunoterapia cellulare autologa in studio prodotta da cellule criopreservate al momento della preparazione del controllo; i pazienti non sono stati randomizzati per l'immunoterapia cellulare autologa successiva.

Figura 1 Curva di sopravvivenza globale di Kaplan-Meier, studio IMPACT



In un'analisi retrospettiva dei sottogruppi si è riscontrato un maggiore effetto terapeutico di Provenge nei pazienti con un PSA basale < 22,1 ng/ml [HR= 0,521 (IC 95%: 0,309, 0,879)]. Risultati intermedi sono stati osservati in pazienti con PSA basale da > 22,1 a 50,1 ng/ml [HR=0,685 (IC 95%: 0,431, 1,088)] e pazienti con PSA basale da > 50,1 a 134,1 ng/ml [HR=0,819 (IC 95%:0,532, 1,262)]. Un effetto terapeutico minore è stato osservato nei pazienti con PSA basale > 134,1 ng/ml [HR=0,853 (IC 95%: 0,554, 1,315)].

Le analisi del tempo alla progressione oggettiva della malattia, del tempo alla progressione clinica o del tempo di raddoppio del PSA (PSADT) non hanno evidenziato una significatività statistica.

Studi di supporto

Lo studio D9901 è uno studio multicentrico, controllato, in doppio cieco, randomizzato condotto su pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione senza dolore correlato al cancro. L'endpoint primario era il tempo alla progressione della malattia, che non ha raggiunto significatività statistica. La sopravvivenza globale non era un endpoint dello studio ma un'analisi pre-specificata. Il vantaggio di sopravvivenza dei pazienti trattati con Provenge rispetto al gruppo di controllo risultava statisticamente significativo.

Un terzo studio, D9902A, simile nel disegno allo studio D9901, è stato interrotto prima del completamento dell'arruolamento pianificato sulla base della progressione della malattia del tempo indicati nello studio D9901. L'endpoint primario era il tempo alla progressione della malattia e l'endpoint secondario era la sopravvivenza globale. Nessuno dei due endpoint ha raggiunto significatività statistica.

Sintesi dei risultati dello studio

La Tabella 3 presenta i risultati di sopravvivenza globale osservati nello studio IMPACT, D9901 e D9902A.

Tabella 2 Sintesi della sopravvivenza globale (tutti i pazienti come randomizzati)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Controllo (N=171)	Provenge (N=82)	Controllo (N=45)	Provenge (N=65)	Controllo (N=33)
Sopravvivenza globale						
Mediana, mesi (95% IC)	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)
Rapporto di rischio (95% IC)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
Valore p	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
Sopravvivenza a 36 mesi (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Rapporto di rischio e valore p basati sul modello di Cox aggiustato per il livello di PSA (ln) e LDH (ln) e stratificato per l'uso di bifosfonati, numero di metastasi ossee e grado primario di Gleason.

^b Rapporto di rischio basato sul modello di Cox non aggiustato.

^c Valore p basato su un log-rank test.

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Provenge in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma prostatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Provenge è una terapia cellulare autologa. La natura di Provenge rende inapplicabili gli studi tradizionali di farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti gli studi tradizionali di tossicologia, carcinogenicità, mutagenicità e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI QUALITATIVE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio lattato
Potassio cloruro
Calcio cloruro.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Nel contenitore isolante
18 ore.

Dopo la rimozione dal contenitore isolante

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il prodotto pronto per l'uso non può essere conservato per più di 3 ore a temperatura ambiente (25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la sacca nel contenitore isolante per mantenere la temperatura di conservazione corretta (2°C-8°C) fino all'infusione.

Non refrigerare né congelare il contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

250 ml di dispersione fornita in una sacca (trilaminato poliolefinico con 3 uscite (2 uscite spike e 1 uscita con tubazione sigillata)).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Provenge è indicato esclusivamente per uso autologo. Prima dell'infusione è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca di infusione e sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale.

Provenge non è testato per verificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili. Il materiale di leucoaferesi del paziente è testato per verificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili in conformità con i requisiti applicabili in ciascun Stato membro. Tuttavia, poiché si tratta di un prodotto autologo, un test positivo non preclude la fabbricazione del prodotto. Pertanto, il materiale di leucoaferesi del paziente e Provenge possono comportare il rischio di trasmettere malattie infettive agli operatori sanitari che manipolano il prodotto. Gli operatori sanitari devono pertanto adottare precauzioni adeguate nel manipolare materiale di leucoaferesi o Provenge (vedere paragrafo 4.4).

Istruzioni per la manipolazione:

Prima di manipolare o somministrare Provenge

- Provenge viene spedito direttamente alla struttura medica nella quale sarà somministrata l'infusione. La sacca per infusione è collocata all'interno di un contenitore isolante in poliuretano e di un contenitore per la spedizione. Il contenitore isolante e gli elementi refrigeranti interni sono progettati per mantenere la corretta temperatura di trasporto e conservazione di Provenge fino all'infusione. Non sottoporre a radiazioni.
- Il contenitore di spedizione esterno deve essere aperto per verificare che sulla parte superiore del contenitore isolante si trovino le etichette specifiche per il prodotto e per il paziente. Non rimuovere il contenitore isolante dal contenitore per la spedizione né aprire il coperchio del contenitore isolante finché il paziente non è pronto per l'infusione.

Preparazione dell'infusione

Garantire una manipolazione asettica durante la preparazione dell'infusione.

Cosa controllare prima dell'infusione

- È necessario garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale contenente i dati identificativi del paziente, la data e l'ora di scadenza e la destinazione (approvato per l'infusione o respinto).
- È necessario garantire che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca Provenge e sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale.
- Quando il paziente è pronto per ricevere l'infusione e una volta ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale APPROVATO, la sacca di Provenge deve essere

tolta dal contenitore isolante e ispezionata per verificare la presenza di eventuali perdite, danni esterni, corpi estranei o blocchi/grumi.

- Il contenuto della sacca è leggermente torbido, di colore fra il crema e il rosa. Miscelare delicatamente e risospendere il contenuto della sacca, ispezionandolo per verificare la presenza di blocchi o grumi. Deve essere possibile disperdere eventuali piccoli blocchi di materiale cellulare miscelando manualmente con delicatezza il contenuto.
- Se la sacca di Provenge presenta perdite o risulta danneggiata o se rimangono particelle o grumi nella sacca dopo aver miscelato manualmente con delicatezza il contenuto, il prodotto **non deve essere utilizzato**.

Somministrazione

- L'infusione deve iniziare prima della data e dell'ora di scadenza indicate sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale e sull'etichetta della sacca. **Non iniziare l'infusione di Provenge se risulta scaduto.**
- Utilizzare soltanto una delle 2 uscite spike e non aprirla prima della somministrazione al fine di evitare contaminazioni.
- Provenge viene infuso per circa 60 minuti mediante un ago di grosso calibro adatto alle trasfusioni di eritrociti. Questo sistema di somministrazione periferica è comunemente usato nella pratica clinica per la trasfusione di componenti ematici. **Non utilizzare un filtro cellulare per infusione.** Utilizzare tutto il contenuto della sacca di infusione.
- Se è necessario interrompere l'infusione di Provenge, non è possibile riprenderla se la sacca di infusione è stata tenuta a temperatura ambiente (25°C) per più di 3 ore.

Dopo l'infusione

- Al termine dell'infusione è necessario rimuovere l'etichetta specifica del paziente dalla sacca di infusione e apporla sulla cartella del paziente.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
Londra, NW1 1JD
Regno Unito

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/867/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Paesi Bassi

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e illustrati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare in seguito alla ricezione di nuove informazioni che possono comportare un cambiamento significativo del profilo rischi/benefici o in seguito al raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati contemporaneamente.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Provenge in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) concorderà il contenuto e il formato del materiale informativo con l'Autorità nazionale competente. Il titolare AIC concorderà con l'Autorità nazionale competente anche i requisiti per una verifica preventiva dei centri di aferesi e i corsi di formazione per gli operatori sanitari per l'uso di Provenge.

Il titolare AIC garantirà che tutti gli operatori sanitari che si presume prescriveranno o useranno Provenge dispongano dei seguenti elementi:

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
2. Materiale informativo per gli operatori sanitari
3. Liste di controllo (checklist) per il trattamento con Provenge
4. Scheda sanitaria del catetere per l'aferesi
5. Materiale informativo per i pazienti
6. Scheda di allerta per i pazienti per registrare le date di infusione e di leucoafèresi programmate

Il materiale informativo per gli operatori sanitari includerà i seguenti elementi chiave:

- modulo di completamento della formazione come concordato con l'Autorità nazionale competente
- selezione dei pazienti per il trattamento con Provenge
- requisiti specifici di manipolazione e somministrazione per Provenge
- requisiti per la catena di identificazione
- la necessità di fornire ai pazienti materiale informativo e spiegare l'uso della scheda di allerta per i pazienti
- l'esistenza del Registro UE dei pazienti trattati per cancro alla prostata metastatico refrattario alla castrazione e istruzioni per l'iscrizione dei pazienti nel registro.

Materiale informativo da spiegare ai pazienti e/o a chi presta loro assistenza:

- la procedura di leucoafèresi
- la procedura di trattamento con Provenge

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare AIC deve completare entro la tempistica stabilita le seguenti attività:

Descrizione	Termini stabiliti
Istituire e mantenere un registro osservazionale Europeo degli uomini con mCRPC, al fine di valutare la sopravvivenza globale e il rischio di ictus ischemico o infarto miocardico in seguito al trattamento con Provenge e altri rischi potenziali identificati (studio osservazionale P13-1)	Presentazione del protocollo di studio con il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) Dati provvisori inviati in ogni PSUR Relazione finale sullo studio entro il 31 dicembre 2018
Fornire i dati dal registro osservazionale degli Stati Uniti (PROCEED, Studio P10-3)	Dati provvisori inviati in ogni PSUR Relazione finale sullo studio entro il 30 settembre 2016
Presentare i risultati dello studio P-11, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco per la valutazione di Provenge rispetto al placebo in pazienti con cancro alla prostata non metastatico con un aumento del PSA in seguito a prostatectomia radicale	Relazione finale sullo studio entro il 31 dicembre 2020
Condurre lo studio P12-1 per valutare le	Presentazione del protocollo di studio entro 1

<p>caratteristiche predittive di uno studio di imaging positivo per metastasi a distanza in pazienti con cancro alla prostata refrattario alla castrazione. Lo studio deve fornire un riassunto delle caratteristiche basali del paziente inclusi valori di PSA e il tempo di raddoppio dei valori di PSA, numero di pazienti che sviluppa metastasi, terapie successive ricevute dopo una diagnosi di metastasi e parametri di efficacia in seguito a terapie successive, inclusi progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione del PSA, tempo alla linea successiva di terapia e sopravvivenza globale.</p>	<p>mese dall'autorizzazione Aggiornamento annuale sul risultato dello studio Relazione finale sullo studio entro il 31 dicembre 2019</p>
--	--

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ISOLANTE IN POLIURETANO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROVENGE 50 x 10⁶ cellule CD54⁺/250 ml dispersione per infusione.

Cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca di Provenge contiene cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (fosfatasi acida prostatica-granulociti macrofagi-fattore stimolante la colonia) incluso un minimo di 50 x 10⁶ cellule autologhe CD54⁺.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro

Sodio lattato

Potassio cloruro

Calcio cloruro.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare delicatamente e risospendere il contenuto della sacca.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per infusione endovenosa

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

Non rimuovere il coperchio isolante superiore e non aprire la confezione isolante finché non si sono verificate le entrambe seguenti condizioni:

- È stato fornito il modulo di destinazione a conferma che il prodotto è stato APPROVATO
- Il paziente è arrivato nel centro ed è pronto per l'infusione

Non iniziare l'infusione se il prodotto è scaduto, è stato 3 ore a temperatura ambiente (25°C) o sono visibili particelle o blocchi anche dopo aver miscelato manualmente con delicatezza il contenuto.

8. DATA DI SCADENZA

Data di scad. {GG mese AAAA}, ora di scad. {hh:mm}, fuso orario

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare la sacca nel contenitore isolante per mantenere la temperatura di conservazione corretta (2°C-8°C) fino all'infusione.

Non refrigerare né congelare il contenitore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
Londra, NW1 1JD
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/867/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto/COI {numero di lotto/catena di identificazione}

Nome di battesimo, iniziale secondo nome, cognome {nome del paziente}

DOB {data di nascita del paziente}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROVENGE 50 x 10⁶ cellule CD54⁺/250 ml dispersione per infusione.

Cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una sacca di Provenge contiene cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (fosfatasi acida prostatica-granulociti macrofagi-fattore stimolante la colonia) incluso un minimo di 50 x 10⁶ cellule autologhe CD54⁺.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro

Sodio lattato

Potassio cloruro

Calcio cloruro.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Miscelare delicatamente e risospendere il contenuto della sacca.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per infusione endovenosa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

Non iniziare l'infusione se il prodotto è scaduto, è stato 3 ore a temperatura ambiente (25°C) o sono visibili particelle o blocchi anche dopo aver miscelato manualmente con delicatezza il contenuto.

8. DATA DI SCADENZA

Data di scad. {GG mese AAAA}, ora di scad. {hh:mm}, fuso orario

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare la sacca nel contenitore isolante per mantenere la temperatura di conservazione corretta (2°C-8°C) fino all'infusione.

Non refrigerare né congelare il contenitore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
Londra, NW1 1JD
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto/COI {numero di lotto/catena di identificazione}

Nome di battesimo, iniziale secondo nome, cognome {nome del paziente}

DOB {data di nascita del paziente}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Provenge 50 x 10⁶ cellule CD54⁺/250 ml dispersione per infusione

Cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà di identificare rapidamente nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di assumere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Per qualsiasi ulteriore dubbio si rivolga al medico o a un infermiere.
- Se riscontra un qualsiasi effetto indesiderato, compresi gli effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o a un infermiere. Vedere il paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Provenge e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di assumere Provenge
3. Come viene somministrato Provenge
4. Possibili effetti indesiderati di Provenge
5. Come conservare Provenge
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Provenge e a cosa serve

Provenge è usato per controllare il cancro alla prostata. È costituito da cellule immunitarie (che fanno parte del sistema di difesa naturale del corpo) prelevate dal sangue del paziente stesso (chiamate anche cellule del sistema immunitario autologhe). Queste cellule del sistema immunitario vengono miscelate con un antigene (una proteina capace di stimolare il sistema immunitario) presso un laboratorio specializzato. Una volta somministrato sotto forma di infusione nelle vene del paziente, Provenge agisce insegnando alle cellule del sistema immunitario a riconoscere e attaccare le cellule del cancro della prostata.

Provenge è usato per il trattamento del cancro della prostata diffusosi al di fuori della prostata ma non a fegato, polmoni o cervello e che non risponde più ai farmaci per l'abbassamento dei livelli di testosterone (ormone maschile) nei pazienti non ritenuti idonei per il trattamento chemioterapico.

2. Cosa deve sapere prima di assumere Provenge

Non usi Provenge

se è allergico (ipersensibile) ai principi attivi o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni:

Informi il medico se presenta uno dei disturbi o condizioni fisiche di seguito elencati, poiché in questi casi dovrà essere attentamente monitorato durante e dopo l'infusione:

- un'infezione estesa a tutto l'organismo (ad esempio sepsi, segnalata da febbre alta, aumento della frequenza cardiaca o respiratoria)
- ha avuto un ictus

- un disturbo cardiaco, inclusi vasi sanguigni ostruiti che potrebbero provocare un attacco cardiaco
- è immunocompromesso (la capacità del suo sistema immunitario di combattere le infezioni è ridotta) o assume medicinali immunosoppressori (ad esempio i farmaci utilizzati per trattare o prevenire il rigetto di un organo e alcuni medicinali utilizzati per trattare l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa)
- segue una dieta a contenuto ridotto di sodio/potassio o ha una funzionalità ridotta dei reni.

Una o più di queste condizioni il medico potrebbe decidere che Provenge non è adatto a Lei.

Nel **primo giorno di infusione**, Provenge può provocare reazioni correlate all'infusione quali:

- febbre, brividi, difficoltà respiratorie
- nausea e vomito
- stanchezza
- battito cardiaco aumentato, pressione arteriosa alta, pressione arteriosa bassa, svenimenti.

Per ridurre queste reazioni il medico potrebbe consigliarle l'assunzione di paracetamolo e di un antistaminico circa 30 minuti prima del trattamento con Provenge.

In presenza di **reazioni gravi durante l'infusione**, il medico può rallentare o interrompere l'infusione. Potrebbero esserle somministrati altri medicinali in caso di necessità. Informi il medico o l'infermiere se non si sente bene durante l'infusione.

Provenge è preparato specificamente per Lei usando il Suo sangue e non deve essere usato da altre persone.

Provenge viene sottoposto a diverse prove prima dell'uso per verificarne la sterilità. Poiché deve essere somministrato poco prima della fabbricazione, i risultati finali delle analisi di sterilità potrebbero non essere sempre disponibili prima della somministrazione dell'infusione di Provenge. Se i risultati finali indicano che il medicinale non era sterile, il medico ne sarà informato e lei sarà seguito attentamente per la ricerca di eventuali segni di infezione e sarà trattato di conseguenza.

Quando non è possibile somministrare Provenge

In alcuni casi potrebbe non essere possibile somministrare un'infusione programmata di Provenge per vari motivi, ad esempio in presenza di:

- un problema al momento del prelievo delle cellule del sangue per la produzione di Provenge;
- numero insufficiente di cellule del tipo giusto per produrre il medicinale;
- contaminazione del prodotto;
- un ritardo nel recapito di Provenge nella clinica in cui viene somministrato il trattamento;
- un danno al prodotto quando arriva in clinica: ad esempio, la sacca contenente il prodotto presenta perdite o le cellule hanno formato dei grumi che non si disperdono.

In questi casi, se il medico decide di continuare il ciclo di trattamento, si provvederà a un altro prelievo di cellule dal sangue del paziente (leucoferesi) e il processo di produzione verrà ripetuto (vedere le informazioni relative alla leucoferesi nel paragrafo 3). Negli studi clinici, circa un quarto dei pazienti ha richiesto più di 3 procedure di leucoferesi al fine di ricevere 3 infusioni di Provenge.

Bambini e adolescenti

Provenge è destinato all'uso solo in uomini adulti. Non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Provenge

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali ottenuti senza prescrizione e i prodotti erboristici.

Provenge ha la funzione di stimolare il sistema immunitario, quindi potrebbe essere inappropriato ricevere Provenge se sta attualmente assumendo altri trattamenti che potrebbero compromettere la capacità del sistema immunitario di rispondere a Provenge, per esempio medicinali immunosoppressori come quelli usati per trattare o prevenire il rigetto di un organo e determinati medicinali usati per trattare l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

Prima di ricevere un vaccino durante la terapia con Provenge è necessario discuterne con il proprio medico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Provenge deve essere usato solo da uomini. Non sono attualmente noti gli effetti di Provenge sulla fertilità maschile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo aver ricevuto l'infusione di Provenge potrebbe sentirsi stanco, svenire o avvertire vertigini, mal di testa o brividi. Se ciò si verifica, non guidi veicoli né utilizzi attrezzature o macchinari fino a quando non si sente meglio.

Provenge contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene:

- circa 800 mg di sodio per infusione. Ciò è da tenere in considerazione nei pazienti con patologie cardiache o che seguono una dieta a contenuto ridotto di sodio.
- circa 45 mg di potassio per infusione. Ciò è da tenere in considerazione nei pazienti con funzionalità renali ridotte o nei pazienti che seguono una dieta a contenuto ridotto di potassio.

3. Come viene somministrato Provenge

Provenge può essere somministrato solo da un medico o infermiere addestrato nell'uso di questo medicinale. Le informazioni pratiche su come manipolare e somministrare Provenge per il medico o l'infermiere si trovano al termine di questo foglio.

Poiché Provenge viene prodotto con le cellule del sangue del paziente, sarà necessario prelevare queste cellule circa 3 giorni prima di ogni infusione programmata. Questa procedura richiederà 3-4 ore (vedere di seguito il paragrafo "Fasi precedenti al trattamento con Provenge"). Prima del prelievo il sangue sarà sottoposto a esami (vedere paragrafo "Esami" sotto).

Fasi precedenti al trattamento con Provenge

1. La prima fase del trattamento con Provenge è il prelievo di cellule del sangue del paziente per produrre un'infusione di Provenge personalizzata. Questo implica un processo chiamato **leucoaferesi** che consiste nell'estrarre globuli bianchi dal sangue del paziente, di solito con un prelievo praticato sulle vene delle braccia. Con un macchinario si preleva il sangue da un braccio, si estraggono dal sangue i globuli bianchi e si reintroduce il sangue rimanente, solitamente nell'altro braccio. Questa procedura richiede in genere 3-4 ore. Il paziente sarà sottoposto a questa procedura almeno per 3 volte, circa 3 giorni prima di ciascuno dei 3 trattamenti di infusione con Provenge.
2. La seconda fase consiste nell'inviare le cellule prelevate a un laboratorio specifico dove saranno miscelate con un antigene per preparare l'infusione.

Esami

Il giorno prima o il giorno stesso del prelievo delle cellule del sangue, il paziente dovrà sottoporsi a un prelievo di sangue per la conta completa dei globuli bianchi (CBC). Questo esame determinerà se lei ha o meno a disposizione un numero sufficiente di globuli bianchi per consentire di eseguire in modo sicuro la procedura di leucoaferesi. Il sangue sarà inoltre esaminato per verificare l'eventuale presenza di specifici virus (ad esempio HIV-1, HIV-2, epatite B ed epatite C). Questo esame è obbligatorio per

legge e serve a garantire che le cellule del sangue possono essere manipolate in sicurezza dagli operatori sanitari coinvolti nel trattamento. Potrebbe essere necessario sottoporsi a ulteriori esami CBC nel corso del trattamento, in linea con le pratiche nazionali o locali. Per maggiori informazioni sugli esami del sangue si rivolga al medico o a un infermiere.

Come viene somministrato Provenge e durata del trattamento

Il medico potrebbe consigliare di assumere paracetamolo e un antistaminico circa 30 minuti prima dell'infusione per ridurre le possibili reazioni causate da Provenge.

Provenge sarà somministrato sotto forma di infusione in vena (uso per via endovenosa).

Riceverà un totale di 3 infusioni di Provenge a intervalli di circa 2 settimane.

La prima infusione di Provenge le sarà somministrata 3 giorni dopo il prelievo delle cellule e durerà circa 1 ora (vedere anche il paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"). Sarà seguito prima e durante l'infusione. Se l'infusione di Provenge deve essere interrotta per qualsiasi motivo, il medico non potrà ricominciare l'infusione se il medicinale è stato tenuto a temperatura ambiente per più di 3 ore.

Una volta completata l'infusione rimarrà sotto osservazione per almeno 30-60 minuti, poi potrà tornare a casa.

Il trattamento prevede almeno 6 visite presso il centro di raccolta delle cellule e/o in clinica. Saranno necessarie una o più visite aggiuntive per effettuare gli esami del sangue prima della procedura di leucoaferesi (in base alla pratica standard della clinica in cui il trattamento è somministrato), oppure gli esami del sangue potranno essere effettuati durante le visite per la leucoaferesi:

Visita 1 – prelievo di cellule del sangue (leucoaferesi)

Visita 2 – infusione di Provenge

Visita 3 – prelievo di cellule del sangue (leucoaferesi)

Visita 4 – infusione di Provenge

Visita 5 – prelievo di cellule del sangue (leucoaferesi)

Visita 6 – infusione di Provenge

Il medico Le consegnerà un programma con gli appuntamenti per il prelievo delle cellule e l'infusione, che sarà allegato alla scheda di allerta per il paziente che dovrà portare con sé a ogni appuntamento.

Trattamento mancato

È molto importante arrivare puntuali agli appuntamenti. Se non si rispetta un appuntamento e non è possibile somministrare l'infusione di Provenge, il prodotto non sarà più utilizzabile. Il medico programmerà con il paziente altri appuntamenti per il prelievo di cellule e l'infusione.

Per qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al personale infermieristico.

4. Possibili effetti indesiderati di Provenge

Come tutti i medicinali, Provenge può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati correlati all'infusione

Durante l'infusione o entro 24 ore dalla stessa è possibile sviluppare sintomi molto comuni come brividi, febbre, stanchezza, sensazione di debolezza, cefalea, nausea, vomito, dolori muscolari e vertigini. I sintomi comuni comprendono svenimento, colorazione bluastra di pelle, labbra e/o unghie a causa dei bassi livelli di ossigeno nel sangue, sibilo, pressione alta o bassa e difficoltà respiratorie.

Informi il medico o l'infermiere se riscontra uno qualsiasi di questi sintomi perché potrebbe essere necessario rallentare o interrompere l'infusione. Potrebbero esserle somministrati altri medicinali in caso di necessità.

Contatti immediatamente un medico se riscontra uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati **alcuni giorni dopo** l'infusione:

- respiro corto, sibilo, vertigini, eruzioni cutanee o febbre.

Infezione

Informi il medico se dopo il trattamento con Provenge presenta i sintomi di un'infezione, ad esempio febbre o temperatura elevata oltre i 38°C, brividi, battito cardiaco accelerato, respiro accelerato, vertigini quando si alza in piedi, confusione o nausea/vomito.

Ictus

Contatti immediatamente il medico in caso di improvvisa perdita di vista a un occhio, difficoltà nel parlare, torpore e/o debolezza su un lato del corpo poiché questi potrebbero essere segnali di un ictus.

Infarto

Contatti immediatamente il medico in caso di dolore al petto, dolore al braccio sinistro e/o fiato corto poiché questi potrebbero essere segnali di un infarto.

Altri effetti indesiderati con Provenge comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 paziente su 10):

- dolore
- dolori articolari
- formicolio, intorpidimento o sensazione anomala (parestesia) intorno alle labbra, in bocca o alle braccia e/o gambe durante la procedura di leucoferesi
- spasmi muscolari, dolore al torace, pressione bassa durante la procedura di leucoferesi (provocata da un medicinale (citrato) usato per prevenire la coagulazione del sangue).
- anemia (diminuzione del numero di globuli rossi) a causa della procedura di leucoferesi

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 paziente su 10):

- malattia similinfluenzale
- dolore addominale
- tremore
- eruzione cutanea, incluse eruzioni cutanee pruriginose in rilievo (orticaria) o prurito
- sudorazione eccessiva
- batteri nel sangue (batteriemia)
- diminuzione della sensibilità o della sensibilità tattile (ipoestesia)
- collasso di una delle ossa spinali (compressione midollare)
- battito cardiaco rapido o irregolare
- ictus
- sintomi transitori di un ictus
- sangue nelle urine
- fastidio al torace
- diminuzione delle piastrine nel sangue a causa della procedura di leucoferesi

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 paziente su 100):

- grave infezione del sangue (sepsi)
- grave infezione del sangue causata da catetere contaminato (sepsi da catetere)
- infezione causata da catetere contaminato (infezione da catetere)
- infezione cutanea dell'area in cui è stata somministrata l'infusione
- infarto
- sintomi di un infarto
- aumento di un tipo di globuli bianchi chiamati eosinofili

- reazione della sede di infusione (una reazione della pelle nel punto in cui è stata somministrata l'infusione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se riscontra un qualsiasi effetto indesiderato, compresi gli effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al personale infermieristico. È possibile inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione indicato in Appendice V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Provenge

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo il periodo di validità e la data di scadenza indicati sul contenitore isolante e sulla sacca da infusione.

Conservare la sacca nel contenitore isolante per mantenere la temperatura di conservazione corretta (2°C-8°C) fino all'infusione.

Non refrigerare né congelare il contenitore.

Dopo la rimozione dal contenitore isolante il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il prodotto pronto per l'uso non può essere conservato per più di 3 ore a temperatura ambiente (25°C).

Non gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico. Il medico o infermiere qualificato che somministra il medicinale è responsabile del corretto smaltimento del prodotto. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Provenge

Il **principio attivo** di Provenge è costituito da cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF (fosfatasi acida prostatica-fattore stimolante le colonie di granulociti macrofagi) incluso un minimo di 50×10^6 cellule autologhe CD54⁺.

Gli **altri componenti** sono sodio cloruro, sodio lattato, potassio cloruro e calcio cloruro.

Descrizione dell'aspetto di Provenge e contenuto della confezione

Provenge è una dispersione leggermente torbida di colore fra il crema e il rosa fornita in una sacca di plastica con 3 uscite.

Ogni sacca di Provenge contiene un trattamento di infusione personalizzato e il contenitore sarà aperto solo quando Lei sarà pronto a ricevere il trattamento. Il medico o l'infermiere confermeranno che i suoi dati (nome e data di nascita) corrispondono a quelli riportati sul contenitore di Provenge.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato rivisto l'ultima volta il

Altre fonti d'informazione

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Informazioni pratiche per i medici o gli operatori sanitari sulla manipolazione e la somministrazione della dispersione per infusione Provenge

Provenge deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del carcinoma della prostata, in un ambiente in cui sia garantita la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione.

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Provenge.

Dose e ciclo di trattamento

Una sacca di Provenge contiene cellule mononucleari autologhe di sangue periferico attivate con PAP-GM-CSF incluso un minimo di 50×10^6 cellule autologhe CD54⁺.

Il ciclo di trattamento raccomandato è costituito da 3 dosi a intervalli di circa 2 settimane. Ogni dose di Provenge è preceduta da una procedura standard di leucoaferesi circa 3 giorni prima della data di infusione programmata. Prima di avviare la prima procedura di leucoaferesi è necessario effettuare un esame emocromocitometrico completo (CBC). Possono essere effettuati ulteriori esami CBC in conformità ai requisiti locali.

Istruzioni per la manipolazione:

Prima di manipolare o somministrare Provenge

- Provenge viene spedito direttamente alla struttura medica nella quale sarà somministrata l'infusione. La sacca per infusione è collocata all'interno di un contenitore isolante in poliuretano e di un contenitore per la spedizione. Il contenitore isolante e gli elementi refrigeranti interni sono progettati per mantenere la corretta temperatura di trasporto e conservazione di Provenge fino all'infusione. Non sottoporre a radiazioni.
- Il contenitore di spedizione esterno deve essere aperto per verificare che sulla parte superiore del contenitore isolante si trovino le etichette specifiche per il prodotto e per il paziente. Non rimuovere il contenitore isolante dal contenitore per la spedizione né aprire il coperchio del contenitore isolante finché il paziente non è pronto per l'infusione.
- Provenge viene ricavato dal sangue umano del paziente specifico e non è testato per verificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili. Il materiale di leucoaferesi del paziente è testato per verificare la presenza di agenti infettivi trasmissibili in conformità con i requisiti locali applicabili. Tuttavia, poiché Provenge è un prodotto autologo, un test

positivo non preclude la fabbricazione del prodotto. Provenge può quindi comportare il rischio di trasmettere virus infettivi (HIV 1 e 2, epatite B e C) agli operatori sanitari che manipolano il prodotto. Gli operatori sanitari devono pertanto adottare precauzioni adeguate nel manipolare materiale di leucoaferesi o Provenge.

Preparazione dell'infusione

- Garantire una manipolazione asettica durante la preparazione dell'infusione.

Cosa controllare prima dell'infusione

- È necessario garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale contenente i dati identificativi del paziente, la data e l'ora di scadenza e la destinazione (approvato per l'infusione o respinto).
- È necessario garantire che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca Provenge e sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale.
- Quando il paziente è pronto per ricevere l'infusione e una volta ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale APPROVATO, la sacca di Provenge deve essere tolta dal contenitore isolante e ispezionata per verificare la presenza di eventuali perdite, danni esterni, corpi estranei o blocchi/grumi.
- Il contenuto della sacca è leggermente torbido, di colore fra il crema e il rosa. Miscelare delicatamente e risospendere il contenuto della sacca, ispezionandolo per verificare la presenza di blocchi o grumi. Deve essere possibile disperdere eventuali piccoli blocchi di materiale cellulare miscelando manualmente con delicatezza il contenuto.
- Se la sacca di Provenge presenta perdite o risulta danneggiata o se rimangono particelle o grumi nella sacca dopo aver miscelato manualmente il contenuto con delicatezza, il prodotto **non deve essere utilizzato**.

Somministrazione

- L'infusione deve iniziare prima della data e dell'ora di scadenza indicate sul modulo di notifica di destinazione del prodotto finale e sull'etichetta della sacca. **Non iniziare l'infusione di Provenge se risulta scaduto.**
- Utilizzare soltanto una delle 2 uscite spike e non aprirla prima della somministrazione al fine di evitare contaminazioni.
- Provenge viene infuso per circa 60 minuti mediante un ago di grosso calibro adatto alle trasfusioni di eritrociti. Questo sistema di somministrazione periferica è comunemente usato nella pratica clinica per la trasfusione di componenti ematici. **Non utilizzare un filtro cellulare per infusione.** Utilizzare tutto il contenuto della sacca di infusione.
- Se è necessario interrompere l'infusione di Provenge, non è possibile riprenderla se la sacca di infusione è stata tenuta a temperatura ambiente (25°C) per più di 3 ore.

Dopo l'infusione

- Al termine dell'infusione è necessario rimuovere l'etichetta specifica del paziente dalla sacca di infusione e apporla sulla cartella del paziente.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

IMPORTANTE – Non somministrare Provenge se

- Non si è ricevuto il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale.
- Il modulo di notifica di destinazione del prodotto finale riporta la scritta RESPINTO.
- La data e l'ora di scadenza sono state superate.
- Le informazioni essenziali uniche del paziente riportate sulla sacca di infusione non corrispondono a quelle del paziente previsto.
- L'integrità del prodotto è stata danneggiata in qualsiasi modo (la sacca di infusione è danneggiata, perde o sono presenti particelle/blocchi nella sacca dopo aver miscelato manualmente il contenuto con delicatezza).

Periodo di validità e precauzioni particolari per la conservazione

Provenge ha un periodo di validità di 18 ore nel contenitore isolante spedito alla struttura medica in cui viene somministrata l'infusione. Conservare la sacca nel contenitore isolante per mantenere la temperatura di conservazione corretta (2°C-8°C) fino all'infusione. Non refrigerare né congelare il contenitore.

Dopo la rimozione dal contenitore isolante Provenge deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il prodotto pronto per l'uso non può essere conservato per più di 3 ore a temperatura ambiente (25°C).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato